

UNTERSUCHUNGEN ZUR EXTERNEN  
SCHMIERUNG, BAUTEILOPTIMIERUNG UND  
INSTRUMENTIERUNG MIT INKREMENTALEN  
WEGTASTERN AN EINER  
RUNDLAUFTABLETTENPRESSE

**DISSERTATION**

zur Erlangung des Doktorgrades (Dr. rer. nat.) der  
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der  
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

vorgelegt von

**KATRIN HOFMANN**

aus Ludwigshafen am Rhein

Bonn 2011

Die Dissertation wurde angefertigt mit Genehmigung der  
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der  
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

Erstgutachter: Prof. Dr. K.-J. Steffens

Zweitgutachter: PD Dr. habil. H. Rein

Fachnaher Gutachter: Prof. Dr. H. Schweim

Fachangrenzender Gutachter: Prof. Dr. B. Kunz

Tag der Promotion: 24.04.2012

Erscheinungsjahr: 2013



Auszüge dieser Arbeit wurden an folgender Stelle vorab veröffentlicht:

**Hofmann, K.; Steffens, K.-J.; Lammens, R. F.:**

Comparing Pruv<sup>®</sup> and Magnesium Stearate for External Lubrication during Rotary Tableting, Tablet Tech Seminar, FMC Biopolymer, 25<sup>th</sup>-26<sup>th</sup> October 2007, Brussels, Belgium

**Hofmann, K.; Steffens, K.-J.; Lammens, R. F.:**

Comparing Pruv<sup>®</sup> and Magnesium Stearate for External and Internal Lubrication during Rotary Tableting, 6<sup>th</sup> World Meeting on Pharmaceuticals, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, 7<sup>th</sup>-10<sup>th</sup> April 2008, Barcelona, Spain

Die vorliegende Arbeit entstand unter der Leitung von

**Herrn Professor Dr. K.-J. Steffens**

am Institut für Pharmazeutische Technologie der  
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

Meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. K.-J. Steffens, danke ich für die freundliche Aufnahme in seinen Arbeitskreis und die Vergabe des interessanten, praxisnahen Themas. Das mir entgegengebrachte Vertrauen, die stets freundliche Unterstützung sowie die hervorragenden Arbeitsbedingungen habe ich sehr zu schätzen gewusst.

Herrn PD Dr. habil. H. Rein danke ich für die Übernahme des Koreferates und der kritischen Durchsicht meiner Arbeit.

Herrn Prof. Dr. G. Schweim und Herrn Prof. Dr. B. Kunz danke ich für die freundliche Bereitschaft der Prüfungskommission beizuwohnen.

Herrn Dr. R. F. Lammens danke ich für die zahlreichen konstruktiven Gespräche, Diskussionen und Anregungen, die einen entscheidenden Anteil zum Gelingen meiner Arbeit beigetragen haben.

Besonderer Dank gilt der Firma FETTE Compacting für die Bereitstellung der Rundlauftablettenpresse, deren Peripheriegeräte sowie die Finanzierung des Instrumentierungs-Projektes. Allen Mitarbeitern, insbesondere Herrn Dr. I. Schmidt, Herrn T. Dienst und Frau I. Andersen, möchte ich an dieser Stelle für die gute Zusammenarbeit und Unterstützung danken.

Herrn G. Feldkeller, Herrn T. Vidua und Herrn J. Hohmann danke ich für die Hilfsbereitschaft mich stets bei technischen und elektronischen Arbeiten zu unterstützen. Frau K. Piskorz und Frau N. Neuhaus danke ich für die Unterweisung in die Atomabsorptionsspektroskopie.

Bedanken möchte ich mich bei Frau M. Simpson und Frau M. Gerlitz für Ihre andauernde Hilfsbereitschaft und Unterstützung in allen Verwaltungsfragen.

Herrn Backhausen und seinen Mitarbeitern vom Institut für Physikalische Chemie der Universität Bonn danke ich für die schnelle und präzise Anfertigung von Bauteilen für die Wegmessung.

Herrn Dr. M. Hucke danke ich für die schnelle und kompetente Hilfe bei der Realisierung der externen Datenerfassung für die Wegmessung.

Den Firmen Bärlocher GmbH, Colorcon, FMC BioPolymer, JRS Pharma GmbH, Mallinckrodt Baker, Molkerei Meggle Wasserburg GmbH und Roquette Frères GmbH danke ich für die großzügige Bereitstellung der in dieser Arbeit verwendeten Materialien.

Dr. Markus Reher danke ich für die kritische Durchsicht der Arbeit und die konstruktiven Verbesserungsvorschläge.

Ich möchte mich bei allen Kollegen und Kolleginnen, insbesondere bei Dr. Jörg Tonnellier, Dr. Philippa Jeckel und Markus Opitz für die entstandenen Freundschaften bedanken. Meinen Bürokolleginnen Katja Gruner und Sandra Weiling danke ich für die stets angenehme und herzliche Atmosphäre. Ihr habt die Zeit in Forschung und Lehre, aber auch auf unseren gemeinsamen Reisen quer durch Europa zu einem unvergesslichen Erlebnis gemacht. Dr. Jan-Niklas Francke danke ich für seine Bereitschaft mir bei Computerproblemen mit Rat und Tat zur Seite zu stehen.

Der größte Dank gilt meinen Eltern für Ihre unerschöpfliche Unterstützung und das entgegengebrachte Vertrauen sowie den Freiraum zur Entwicklung eigener Entscheidungen und eines eigenen Lebensweges. DANKE!

Meinen Eltern in Liebe und Dankbarkeit gewidmet





<b>1</b>	<b>EINLEITUNG UND ZIELSETZUNG .....</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>THEORETISCHER TEIL .....</b>	<b>7</b>
<b>2.1</b>	<b>Schmierung .....</b>	<b>7</b>
2.1.1	Interne Schmierung .....	8
2.1.2	Externe Schmierung .....	9
2.1.3	Beschichtungen von Stempel- und Matrizenwandoberflächen .....	11
<b>2.2</b>	<b>Kompressibilität .....</b>	<b>13</b>
2.2.1	Verdichtungsfunktion nach Heckel .....	15
<b>3</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN .....</b>	<b>18</b>
<b>3.1</b>	<b>Füllstoffe .....</b>	<b>18</b>
3.1.1	Dicalciumphosphat Dihydrat .....	18
3.1.2	Lactose .....	19
3.1.3	Mannitol .....	20
3.1.4	Mikrokristalline Cellulose .....	20
3.1.5	Sorbitol .....	21
3.1.6	Vorverkleisterte Stärke .....	22
<b>3.2</b>	<b>Schmiermittel .....</b>	<b>23</b>
3.2.1	Magnesiumstearat .....	23
3.2.2	Natriumstearyl fumarat .....	24
<b>3.3</b>	<b>Rundlauftablettenpresse .....</b>	<b>25</b>
3.3.1	Regelkreise .....	25
3.3.2	Einzeltablettenpressung .....	26
3.3.3	Messdatenerfassung .....	28
3.3.4	FETTE P1200 .....	29
3.3.5	FETTE 102i .....	29
3.3.6	Maschinensoftware („Galenik-Programm“) .....	29
3.3.7	Kraftaufnehmer und Messverstärker .....	30
3.3.8	Unabhängiges Messdatenerfassungssystem DAQ4 .....	30
3.3.9	Data Aquisition System DAQ4 .....	30
3.3.10	Analog/Digital-Wandlerkarte .....	30
3.3.11	BNC-Anschlussboxen .....	30
<b>3.4</b>	<b>Presskammerbeschichtung .....</b>	<b>31</b>

3.4.1	Presskammerbeschichtungsanlage I (PKB I) .....	36
3.4.2	Presskammerbeschichtungsanlage II (PKB II) .....	36
3.4.3	Clean-Air-Bloc CAB/S – 1.200 V .....	36
3.4.4	Druckluft für Atemgeräte.....	36
<b>3.5</b>	<b>Inkrementale Wegtaster.....</b>	<b>37</b>
3.5.1	Inkrementale Wegtaster 8738-DK812R5.....	38
<b>3.6</b>	<b>Dichte.....</b>	<b>39</b>
3.6.1	Partikeldichte.....	39
3.6.2	Scheinbare Dichte .....	40
3.6.3	Relative Dichte .....	41
<b>3.7</b>	<b>Charakterisierung der Tabletten .....</b>	<b>42</b>
3.7.1	Multicheck Turbo III .....	43
<b>3.8</b>	<b>Photometrie.....</b>	<b>44</b>
3.8.1	UV-Meter Shimadzu .....	47
<b>3.9</b>	<b>Charakterisierung der Schmiermittel .....</b>	<b>48</b>
3.9.1	Rasterelektronenmikroskopie .....	48
3.9.2	Röntgendiffraktometrie .....	48
3.9.3	Thermoanalytische Untersuchungen.....	50
<b>3.10</b>	<b>Bestimmung der Schmiermittelkonzentration.....</b>	<b>55</b>
3.10.1	Atomabsorptionsspektroskopie .....	55
<b>4</b>	<b>VERSUCHSDURCHFÜHRUNG UND ERGEBNISSE .....</b>	<b>58</b>
<b>4.1</b>	<b>Vergleich der beiden Presskammerbeschichtungsanlagen PKB I und PKB II .....</b>	<b>58</b>
4.1.1	Einleitung .....	58
4.1.2	Steuerungsprinzip der PKB I und der PKB II .....	58
4.1.3	Auswahlkriterium Tablettenfüllstoff .....	59
4.1.4	Versuchsdurchführung .....	62
4.1.5	Ergebnisse und Auswertung.....	63
4.1.6	Zusammenfassung.....	68
<b>4.2</b>	<b>Vergleich der beiden Schmiermittel Magnesiumstearat und Natriumstearyl fumarat zur externen und internen Schmierung.....</b>	<b>70</b>
4.2.1	Charakterisierung der Schmiermittel .....	70
4.2.2	Externe Schmierung.....	79
4.2.3	Interne Schmierung .....	97

4.2.4	Zusammenfassung.....	105
<b>4.3</b>	<b>Fill-O- Matik Untersuchungen .....</b>	<b>110</b>
4.3.1	Einleitung .....	110
4.3.2	Rührflügelfüllschuh.....	111
4.3.3	Versuchsdurchführung .....	113
4.3.4	Ergebnisse und Auswertung.....	117
4.3.5	Zusammenfassung.....	127
<b>4.4</b>	<b>Wegmessung mit inkrementalen Wegtastern.....</b>	<b>129</b>
4.4.1	Einleitung .....	129
4.4.2	Wegtaster .....	133
4.4.3	Versuchsvorbereitende Maßnahmen.....	136
4.4.4	Montage der Wegtaster .....	138
4.4.5	Versuchsdurchführung .....	142
4.4.6	Ergebnisse und Auswertung.....	145
4.4.7	Vergleich der erhaltenen inkrementalen Wegdaten mit den Resultaten der Maschinensoftware („Galenik-Programm“) .....	157
4.4.8	Zusammenfassung.....	160
<b>5</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>163</b>
<b>6</b>	<b>ANHANG .....</b>	<b>168</b>
6.1	Externe Schmierung .....	168
6.2	Interne Schmierung .....	173
6.3	Pyknometrisch ermittelte Partikeldichten .....	174
<b>7</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>175</b>
<b>8</b>	<b>SYMBOLS UND ABKÜRZUNGEN .....</b>	<b>187</b>

## Hinweis

Gesetzlich geschützte Warenzeichen werden ohne besondere Kennzeichnung verwendet.



# 1 EINLEITUNG UND ZIELSETZUNG

Die Tablette stellt mit 70-80 % Marktanteil (Francke, 2008) die wichtigste und am häufigsten verwendete Arzneiform dar. Die Vorteile dieser festen, einzeldosierten Darreichungsform liegen in der kostengünstigen, einfachen und rationellen Herstellung großer Stückzahlen, der Dosiergenauigkeit, der einfachen und sicheren Applikation, der Steuerbarkeit des Wirkungseintrittes sowie der Stabilität gegenüber mechanischen, chemischen, physikalischen und mikrobiellen Einflüssen.

Mit der Erfindung des Rundlaufprinzips 1870 und dem Beginn der industriellen Tablettenproduktion durch die Firma John Wyeth & Brothers im Jahre 1877 setzte der Siegeszug der Tablette ein. Ein weiterer Meilenstein war die Instrumentierung von Tablettenpressen durch Brake (1951) und Higuchi (1952; 1953), die es ermöglicht Prozess- und Formulierungsparameter zu erfassen. In der heutigen Zeit dient die Instrumentierung von Rundlauftablettenpressen der Aufnahme von Messdaten zur Steuerung der Tablettenpresse sowie der Erforschung und Beurteilung des Verdichtungsverhaltens von Substanzen (Schmidt, 1989).

Trotz der jahrzehntelangen Erfahrung auf dem Tablettiersektor, intensiver Forschung und des technischen Fortschrittes, ist das Zusammenspiel der multifaktoriellen Vorgänge bei der Komprimierung bis heute noch nicht vollständig verstanden.

Neben den maschinenbedingten Faktoren spielen die Eigenschaften des zu verpressenden Gutes eine entscheidende Rolle. Dazu zählen die Zusammensetzung der zu tablettierenden Mischung, die Teilchengröße der Pulver- oder Granulatsmischung, die Form und die Modifikation der Partikel, das Deformationsverhalten der Substanzen, der Feuchtigkeitsgehalt sowie die physikalischen und chemischen Eigenschaften der Wirk- und Hilfsstoffe. Die Variabilität der physikochemischen Eigenschaften der Hilfsstoffe (Billany, 1982), die unterschiedlichen Gewinnungs- und Herstellungsmethoden der Ausgangsmaterialien sowie ein Wechsel des Rohstoffanbieters können zu unvorhergesehenen Problemen bei der Tablettierung führen. Die Interaktion beziehungsweise das Zusammenspiel der einzelnen Komponenten während der Tablettierung stellt einen weiteren Unsicherheitsfaktor dar, da das Kompressionsverhalten und die Tabletteneigenschaften in der Regel keinen linearen

Zusammenhang zwischen dem Verhalten ihrer Einzelbestandteile und der Endmischung erkennen lassen (Van Veen, 2000).

Bei den maschinenbedingten Einflussgrößen sind die jeweilige Presscharakteristik der verwendeten Tablettenpresse, der Pressdruck, die Pressgeschwindigkeit und das Stempelformat zu erwähnen.

Die unterschiedliche Presscharakteristik von Exzenter- und Rundlauftablettenpressen und die damit auftretenden Probleme beim Scale-Up vom Entwicklungs- in den Produktionsmaßstab führte zur Entwicklung von Kompressionssimulatoren (Celik, 1989), die allerdings nur für die Entwicklung im Labormaßstab geeignet sind. Die Möglichkeit der Einzeltablettenpressung an der Labor- und Produktionspresse 102i (FETTE Compacting, Schwarzenbek) ermöglicht es, die Tablettenproduktion einer Rundlauftablettenpresse durch Pressen einer Tablette zu simulieren. Die produktionsnahe galenische Entwicklung vereinfacht das zeitaufwendige Scale-Up, da ein identischer Druckrollendurchmesser, Umdrehungsgeschwindigkeit und Druckhaltezeit (Andersen, 2007) gegeben sind und so die gewonnenen Daten auf viele Produktionspressen übertragen werden können.

Ein weiterer Aspekt ist die Pressgeschwindigkeit der Tablettenpresse, die direkt mit der Produktionsrate und der Umdrehungsgeschwindigkeit des Rotors verbunden ist. Je höher die Umdrehungsgeschwindigkeit des Rotors, desto besser und schneller muss das zu tablettierende Gut in die Matrizen gefüllt werden, um eine gute Dosierungsgenauigkeit zu gewährleisten. Das Befüllungssystem von Rundlauftablettenpressen ist aus diesem Grund heutzutage mit mechanisch beweglichen Rührwalzen, Rührsternen oder Rührflügelrädern (Ritschel, 2002) ausgestattet. Die Güte der Matrizenbefüllung hängt neben der Fließfähigkeit der Tablettiermischung, der Rotordrehzahl, der Drehzahl der Fill-O-Matik (Steffens, 1990) und dem Füllschuhsystem auch von der Auswahl der Flügelräder ab. Neben Flach- und Rundstabflügelrädern, volumenreduzierten Flachstabbrädern stehen Radtypen mit einer verminderten Anzahl von Streben zur Verfügung. Trotz zahlreicher Sonderkonstruktionen, die an die Bedürfnisse des zu tablettierenden Gutes angepasst sind, besteht hier noch Handlungsbedarf, insbesondere wenn schlecht fließende Mischungen bei hohen Produktionsraten verpresst werden.

Bei Rundlauftablettenpressen werden mit zunehmender Umdrehungsgeschwindigkeit die Presszeiten kürzer, so dass für die Kompression immer weniger Zeit zur Verfügung steht (Ritschel, 2002). Dies kann eine Änderung des Deformations-

verhaltens von plastischer zu sprödebrüchiger beziehungsweise elastischer Deformation, eine Zunahme der Deckelneigung sowie Tabletten, die eine höhere Porosität aufweisen und dadurch weniger fest sind, zur Folge haben.

Ein Ansatzpunkt, der diesen Effekten entgegenwirkt, ist eine Verlängerung der Dwell Time. Unter der Dwell Time versteht man die Zeitspanne, in der auf das zu tablettierende Gut ein nennenswerter Druck ausgeübt wird. Durch Veränderung der Geometrie des Stempelkopfes kann die Druckhaltezeit um bis zu 50 % verlängert werden.

Neben der Steigerung der Produktionsrate und der Vereinfachung des Scale-Up von dem Entwicklungs- in den Produktionsmaßstab versuchen die Maschinenhersteller die Rüst- und Reinigungszeiten von Tablettenpressen, die einen erheblichen Kosten- und Zeitfaktor darstellen, zu verkürzen.

Die Nutzung der Segment-Technologie führt neben einer Steigerung der Ausbringungsrate auch zu einer Verkürzung der Standzeit von Rundlauftablettenpressen. Matrizenscheibensegmente ersetzen die herkömmliche Matrizenscheibe mit den einzelnen Matrizen und den dazugehörigen Gewindeschrauben. Je nach Rotorgröße werden die Matrizenscheiben in eine unterschiedliche Anzahl an Segmenten unterteilt. Bei Doppelrundlauftablettenpressen wie der 3090 erfolgt eine Teilung in fünf Untereinheiten. Während bei kleinen Produktionspressen wie der P1200 oder der 102i eine Dreiteilung erfolgt. Aufgrund der Reduzierung der Bauteile resultiert eine Verkürzung der Rüstzeit sowie der Reinigungszeit. Bei der Segment-Variante kann die Anzahl an Stempelstationen erhöht werden, so dass in Abhängigkeit vom Tablettenformat und dem Tablettendurchmesser die Austragungsrate um 25 % bis maximal 80 % (Andersen, 2006a) gesteigert werden kann. Ein weiterer Vorteil dieser Technologie ist die Tatsache, dass die zeitaufwendige Positionierung und Nachjustierung der Matrizen bei oblong Formaten entfällt. Der fehlende Spalt zwischen Matrizenscheibe und Matrize sowie die Vermeidung von überstehenden oder hereinragenden Matrizen führen zu einer Verringerung des Produktverlustes.

Konventionelle Füllkurven, meist aus Bronze oder PTFE, bekannt unter dem Namen Teflon, besitzen eine gestaffelte Kurventiefe von 2 mm und sind in Ausführungen von 6 bis 20 mm erhältlich. Bei der Notwendigkeit eines Füllkurvenwechsels, bedingt durch Unter- oder Übergewicht der Tabletten, das nicht durch Änderung der Fülltiefe behoben werden kann, muss die jeweilige Füllkurve durch eine passende ersetzt

werden. Dafür war es bisher notwendig die Fill-O-Matik zu entfernen, die Unterstempel im Bereich der Füllkurve herauszunehmen, um diese dann ausbauen zu können. Nach Montage der neuen Füllkurve werden die Stempel wieder eingesetzt. Diese zeitaufwendige Arbeit ist zudem mit einem nicht unerheblichen Produktverlust verbunden. Die neue verstellbare Füllkurve (FETTE Compacting, Schwarzenbek) deckt einen Füllbereich von 6 bis 20 mm durch drei überlappende Ausführungen, 6-12 mm, 10-16 mm und 14-20 mm, ab. Diese Neuentwicklung besteht aus zwei Teilen, von denen der innere Abschnitt fest auf dem Rotorschaft verbunden ist, während der äußere Part mit einer schrägen Nut versehen ist. Diese kann zur Anpassung der Höhe verschoben werden und in vier verschiedenen Positionen mit einem Höhenunterschied von jeweils 2 mm mit einer Schraube befestigt werden (Andersen, 2007). Der Stempelkopf wird bei der neuartigen Konstruktion nicht mehr beidseitig geführt, sondern nur noch auf einer Seite. Der Stempelkopf wird am Anfang der Kurve auf der Innenseite und ab der Mitte bis zum Verlassen der Füllkurve durch den äußeren Teil geführt.

Peripheriegeräte, wie der Checkmaster zur In-Prozess-Kontrolle, ermöglichen eine kontinuierliche Datenerfassung sowie eine computergestützte Steuerung- und Regelung der Tablettenpresse. Der Checkmaster kontrolliert vollautomatisch das Gewicht, die Dicke, den Durchmesser und die Bruchfestigkeit der Tabletten. Die vollautomatische In-Prozess-Kontrolle mit Protokollierung der Messung führt zu einer weiteren Zeitersparnis. Bei Anschluss des Checkmasters an die Tablettenpresse kann die Presse neben der Presskraftregelung auch über die Gewicht- und Härteregelung nachgeregelt werden.

Der NIR-Checkmaster vereint die physische Tablettenanalyse und Maschinenregelung des Checkmasters über das Gewicht und die Härte mit der automatischen Wirkstoffanalyse im Transmissionsverfahren. Eine Zuordnung von NIR-Messung und Gewichtsmessung ist für jede analysierte Tablette möglich.

Ein weiteres Peripheriegerät, die Presskammerbeschichtungsanlage, ermöglicht es pulverförmiges Schmiermittel mit Hilfe von Druckluft zu der Tablettenpresse zu transportieren, um die mit dem Komprimat in Berührung kommenden Matrizen- und Stempeloberflächen, die so genannte Presskammer (Gruber, 1988), zu beschichten. Der bei der klassischen, internen Schmierung notwendige letzte Prozessschritt, in dem das Schmiermittel der Tablettiermischung untergemischt wird, kann bei der Nutzung dieses Verfahrens entfallen. Aufgrund der Tatsache, dass das Schmiermittel



nur an den Grenzflächen zur Reduktion der Haft- und Gleitreibung sowie zur Verhinderung des Klebens der Tablettiermischung an den Presswerkzeugen vorliegt, ist eine Reduzierung der Schmiermittelmenge um 90 bis 95 % (Jahn, 2005) möglich. Die negative Beeinflussung der Tabletteneigenschaften, die eine Abnahme der Bruchfestigkeit (Lerk, 1977a; Bolhuis, 1980) bewirkt sowie zu verlängerten Zerfalls- und Freisetzungzeiten (Sixsmith, 1977) führt, wird verhindert. Des Weiteren wird die Bindefähigkeit des Granulates nicht beeinflusst.

Das Ziel dieser Arbeit war die Untersuchung der externen Schmierung, die Bauteiloptimierung sowie die Instrumentierung mit inkrementalen Wegtastern an Rundlauf-tablettenpressen (FETTE Compacting, Schwarzenbek). Nachfolgend sind die inhaltlich zusammenhängenden Abschnitte der Arbeit zusammengefasst.

- Zunächst werden zwei kommerziell erhältliche Presskammerbeschichtungsanlagen (PKB), die volumetrische Schmiermitteldosierung der PKB I und der gravimetrische Betrieb der PKB II bezüglich Dosiergenauigkeit, Schmierwirkung sowie der Magnesiumstearatkonzentration in den Tabletten miteinander verglichen.

Der Einfluss der Kristallform, der Teilchengröße, des Wassergehaltes und der spezifischen Oberfläche von Magnesiumstearat auf die Schmierwirkung bei der externen Schmierung werden untersucht. Des Weiteren wird getestet, ob Natriumstearyl-fumarat zur externen Schmierung geeignet ist und welche Sprühdichten im Vergleich zu Magnesiumstearat notwendig sind, um eine ausreichende Schmierwirkung zu erzielen. Die klassische, interne Schmierung, bei der sich das Schmiermittel in der gesamten Tablettiermischung befindet und die externe Schmierung werden hinsichtlich ihrer Schmierwirkung gegenüber gestellt.

- In einem weiteren Versuch wird das Fließverhalten und die Verweildauer des Tablettiergutes in den beiden erhältlichen Fill-O-Matik Typen (FETTE Compacting, Schwarzenbek) untersucht. Die Fill-O-Matik aus Aluminium und die Fill-O-Matik aus VA-Stahl, die bei Tablettenpressen mit Wash-In-Place Funktion eingesetzt wird sowie der Einfluss verschiedener Radtypen und Dichtesegmente werden getestet.
- Ein weiterer Aspekt dieser Arbeit besteht in der Instrumentierung der Rundlauf-tablettenpresse 102i mit inkrementalen Wegtastern. Dabei stehen

zunächst die Suche nach einem geeigneten Wegmesssystem, die Fixierung sowie die Ableitung der Press- und Wegsignale im Vordergrund. Ein weiterer Punkt ist die Charakterisierung des Verformungs- und Tablettierverhaltens gängiger direkttablettierbarer Hilfsstoffe. Die Ergebnisse der Wegmessversuche mit inkrementalen Wegtastern und dem unabhängigen Mess- und Datenerfassungssystem DAQ4 dienen dem Vergleich und der Überprüfung der Maschinensoftware („Galenik-Programm“) der Presse 102i.

## 2 THEORETISCHER TEIL

### 2.1 Schmierung

Schmiermittel sind essentielle Bestandteile von Tablettenrezepturen, da sie entstehende Reibungskräfte an der Grenzfläche zwischen der Matrize und dem zu tablettierenden Gut beim Pressvorgang verringern (Lachmann, 1970). Nach der Definition von Strickland (1960) und Komarek (1967) sind Schmiermittel Substanzen, die in geringen Konzentrationen die Grenzflächenreibung reduzieren, indem sie als „Abstandshalter“ zwischen aneinander reibenden Oberflächen fungieren. Neben der Reduzierung der Reibungs- und Haftkräfte (Miller, 1988; Staniforth, 1989) ist auch die Kraft, die zum Ausstoßen der Tablette aufgewendet werden muss, geringer (Führer, 1970). Das Risiko, dass die Komprimat beim Ausstoßen aus der Matrize Deckeln oder Laminieren, wird verringert (Ritschel, 2002). Mit diesen Begriffen ist das Abplatzen oder schichtförmige Ablösen von Tablettenteilen gemeint. Des Weiteren wird durch die Zugabe eines Schmiermittels das Kleben der Tablettiermischung an den Presswerkzeugen vermieden (Lachmann, 1970; Steth, 1980). Nach Strickland (1959) erfüllt ein Schmiermittel eine oder mehrere Funktionen, allerdings gibt es keinen Vertreter, der allen Aufgaben in gleichem Maße gerecht wird.

Erste Versuche zur Schmierwirkung an instrumentierten Exzenterpressen wurden von Nelson (1954) und Strickland (1959) durchgeführt. Sie nutzten zur Berechnung den R-Wert, den Quotienten aus der maximalen Kraft am Unterstempel und am Oberstempel. Mit Zunahme der Schmiereffektivität wird der R-Wert größer und nähert sich dem Wert 1, da sich die axiale Kraftübertragung vom Oberstempel auf den Unterstempel verbessert.

Zur Messung der Radialkräfte während der Kompression und dem Tablettenausstoß kann die Matrizenwand mit Dehnmessstreifen (Hölzer, 1979b) oder piezoelektrischen Kraftaufnehmern (Hinsch, 1978) instrumentiert werden. Die Erfassung der Matrizenwandrestkraft lässt Rückschlüsse auf die Deckelneigung beim Ausstoß der Tablette zu.

Schrank-Junghäni (1984) ermittelte die minimale Schmiermittelmenge an einer Rundlauftablettenpresse durch Messung der Kraft, die beim Ausstoßen der Tablette an der Matrizenwand auftritt.

Zur Ermittlung der erforderlichen Menge an Schmiermittel sowie zur Beurteilung der Schmierwirkung wird in der heutigen Zeit die Messung der Ausstoßkraft genutzt (Hanssen, 1970; Führer, 1970). Ein wichtiges Kriterium der Ausstoßkraftmessung ist eine hohe, rauscharme Signalauflösung. Neben dem Kraftmaximum lässt auch der Signalverlauf Rückschlüsse auf die Schmierwirkung zu. Bei Rundlauftablettenpressen wird dazu die Ausstoßschiene von Herstellerseite mit Dehnmessstreifen (DMS) versehen. Um Interferenzen benachbarter Stempelsignale zu vermeiden, schlug Marshall (1983) vor, die Ausstoßschiene zu segmentieren oder benachbarte Stempel auszubauen. Wiederkehr von Vincenz (1979) verwendete zur Ausstoßkraftmessung eine Einstempelinstrumentierung mit einer Ableitung der Signale über Schleifringe. Schmidt (1986) nutzte eine frequenzmodulierte IR-Signalübertragung um die Genauigkeit der Messung zu verbessern.

Je kleiner das Tablettenformat und je größer der Wölbungsradius der Tabletten, desto höher ist der Schmiermittelbedarf (Mechtersheim, 1986). Daneben haben aber auch die Zusammensetzung der Tablettiermischung (Hölzer, 1981), das Presskraftniveau (Nelson, 1954) und die Berührungsfläche des Komprimates an der Matrizenwand (Hölzer, 1978) einen Einfluss auf die Ausstoßkraft.

### **2.1.1 Interne Schmierung**

Bei der klassischen, internen Schmierung wird das Schmiermittel der Tablettiermischung in einem letzten Prozessschritt, der so genannten äußeren Phase, zugegeben. Magnesiumstearat, das am häufigsten eingesetzte Schmiermittel, wird in Konzentrationen von 0,25 bis 1,5 %, seltener bis 5 %, zugegeben (Peters, 1980). Die Schmiermittelkonzentration sollte so gering wie möglich gehalten werden, da eine stetige Erhöhung die tribologischen Eigenschaften nicht weiter verbessert, während sich die Tabletteneigenschaften verschlechtern (Strickland, 1956).

Eine vermehrte Schmiermittelzugabe begünstigt die Ausbildung eines monomolekularen Films des hydrophoben Magnesiumstearates (Bolhuis, 1975) um die Partikel der Tablettiermischung. Der Magnesiumstearatfilm führt zu einer Verringerung der Kohäsionskräfte, da vorhandene Bindungsvalenzen nicht mehr zur Ausbildung von van-der-Waals-Kräften zur Verfügung stehen (De Boer, 1978). In Folge dessen kommt es zu einer Abnahme der Bruchfestigkeit der Tabletten (Lerk, 1977a; Bolhuis, 1980). Bei Stärke oder Stärkeprodukten, die eine hohe

Schmiermittelempfindlichkeit aufweisen, ist dieser Effekt besonders ausgeprägt (Bolhuis, 1977; Müller, 1982a). Auch bei plastisch verformbaren Substanzen ist eine verminderte Bruchfestigkeit zu beobachten (Bolhuis, 1975; Bolhuis, 1988). Sprödebrüchige Materialien sind schmierungsempfindlich, da durch die Fragmentierung während der Kompression neue Oberflächen entstehen, die für die Ausbildung von van-der-Waals-Kräften zur Verfügung stehen.

Der Schmiermittelfilm bewirkt eine Hydrophobierung der Tablettenoberfläche, wodurch die Penetration von Wasser in die Tabletten verzögert wird (Ganderton, 1969). Dies äußert sich in verlangsamten Zerfallszeiten (Lerk, 1976; Lerk, 1982; Lowenthal, 1972) und verzögerten Freisetzungsgeschwindigkeiten (Sixsmith, 1977).

Eine Verlängerung der Mischzeit wirkt sich nachteilig auf die Tabletteneigenschaften Bruchfestigkeit, Benetzbarkeit sowie die Zerfalls- und Freisetzungsgeschwindigkeiten aus (Shah, 1977; Bolhuis, 1980; Bolhuis, 1981; Chowhan, 1986). Während eine homogene Verteilung des Schmiermittels bereits nach kurzen Mischzeiten gewährleistet wird, begünstigt eine Verlängerung die Ausbildung eines hydrophoben Schmiermittelfilms. Lerk (1977a; 1977b) konnte zeigen, dass die nachträgliche Zugabe von hochdisperssem Siliciumdioxid zu „übermischten“ Haufwerken die Bindungsstärke in Abhängigkeit von der Mischdauer wiederherstellt, da Aerosil das Magnesiumstearat kompetitiv von der Partikeloberfläche verdrängt. Die Ergebnisse konnten jedoch von Bossert (1980) und Johansson (1986) nicht bestätigt werden. Neben der Mischzeit beeinflussen auch die Größe des Mischbehältnisses (Johansson, 1986), die Art des Mixers, die Mischgeschwindigkeit (Bossert, 1980) und die Schmiermittelzugabe (Ritschel, 2002) die Tabletteneigenschaften.

### **2.1.2 Externe Schmierung**

Aufgrund der Tatsache, dass Schmiermittel nur an den Grenzflächen zur Reduzierung der Haft- und Gleitreibung sowie zur Verhinderung des Klebens der Tablettiermischung an den Presswerkzeugen benötigt werden, wird schon lange nach Alternativen zur klassischen, internen Schmierung gesucht.

Bei der Stempelschaftschmierung ist der Unterstempelschaft mit Filz ausgekleidet oder ein Woll- oder Nylonfaden wird mit Glycerol, Paraffin oder einem anderen flüssigen Schmiermittel getränkt. Der Faden ist am Unterstempel fixiert, so dass beim

Tablettenausstoß die Matrizenwand durch den nach oben fahrenden Unterstempel geschmiert wird (Ritschel, 2002). Da bei diesem Verfahren lediglich die Matrizenwand geschmiert wird, ist die Zugabe eines Formtrennmittels erforderlich, um zu vermeiden, dass die Mischung an den Stempeloberflächen ansetzt. Eine weitere Möglichkeit, um die Klebeneigung der Tablettiermischung an den Stempeloberflächen zu minimieren, ist die Nutzung von Kunststoffeinlagen aus Teflon oder Polyethylen (Siegel, 1963). Aufgrund der Tatsache, dass die Teflon- oder Polyethyleneinlagen die Tablettenoberflächen strukturieren (Ritschel, 2002) sowie des verminderten Pressdrucks, der beim Kompressionsvorgang auf den Pressling ausgeübt wird und dem großen Materialverschleiß, der hohe Kosten mit sich bringt, hat sich dieses Verfahren bei der klassischen Tablettierung nicht durchgesetzt. Bei der Herstellung von Brausetabletten ist die Stempelschaftschmierung, die auch unter dem Namen Dochtschmierung bekannt ist, in Kombination mit den Kunststoffeinlagen, allerdings ein Mittel der Wahl.

Die nachfolgend aufgeführten Systeme zur externen Schmierung zeichnen sich durch eine Minimierung der Magnesiumstearatkonzentration und einer Verringerung der negativen Einflüsse auf die Tabletteneigenschaften aus.

Ein gängiges Prinzip bei der Produktion von Brausetabletten ist die Doppelpressung (Ritschel, 2002). Bei diesem Verfahren wird zunächst an einer Pressstation der Doppelrundlaufablettenpresse reines Magnesiumstearat verpresst. Nach dem Ausstoßen des Presslings bleibt ein dünner Schmiermittelfilm an der Matrizenwand und auf den Stempeloberflächen zurück. Der Film baut sich durch elektrostatische Aufladung auf und fungiert als Schmiermittel beim Tablettieren der eigentlichen Mischung an der zweiten Pressstation. Die bei dieser Methode entstehenden Schmiermitteltabletten werden zerkleinert und dem Prozess wieder zugeführt.

Geräte, die Magnesiumstearat-Isopropanol-Suspensionen auf die mit dem Komprimat in Berührung kommenden Matrizen- und Stempeloberflächen, der so genannten Presskammer (Gruber, 1988), sprühen, wurden erstmals von der Firma Thomae entwickelt. Das Verfahren der Presskammerbeschichtung wurde von Gruber (1988) und Laich (1997, 1998a, 1998b) ausführlich untersucht und beschrieben. Neben einer ausreichenden Senkung der Reibungskräfte kann die Magnesiumstearatkonzentration im Vergleich zur internen Schmierung um 90-95 % (Jahn, 2005) gesenkt werden. Die negative Beeinflussung der Tabletten-

eigenschaften, die eine Abnahme der Bruchfestigkeit sowie zu verlängerten Zerfalls- und Freisetzungzeiten führt, wird verhindert. Das Versprühen der isopropanolhaltigen Suspension hat sich aufgrund der schwierig einzustellenden Taktung der Sprütrate, der Düsenproblematik sowie der Tatsache, dass die produzierten Tabletten einen Geruch nach Isopropanol aufweisen, der nicht vollständig zu beseitigen ist, nicht durchgesetzt.

In der heutigen Zeit werden Presskammerbeschichtungsanlagen eingesetzt, die pulverförmiges Magnesiumstearat mit Hilfe von Druckluft in die Matrizenbohrungen und auf die Stempeloberflächen sprühen, während überschüssiges Schmiermittel abgesaugt wird. Das Schmiermittel wird bei diesem Verfahren kontinuierlich gesprüht (Hinzpeter, 1995).

Ein Spezialfall, bei dem das Schmiermittel kontinuierlich zudosiert wird, ist die Elektrobestäubung. Bei dieser Methode wird das Magnesiumstearat durch Anlegen eines elektrischen Feldes aufgeladen und auf die Metalloberflächen der Stempelspitzen sowie der Matrizeninnenwand gebracht (Staniforth, 1989; Grosvenor, 1989; Ritschel, 2002).

Bei Nutzung der Presskammerbeschichtung und der Elektrobestäubung enthält jede Tablette eine unterschiedliche Menge an Schmiermittel, die innerhalb bestimmter Grenzen variiert. Der Anteil an Magnesiumstearat kann analytisch bestimmt werden, allerdings ist eine online Messung zur Gehaltsbestimmung derzeit noch nicht möglich.

### **2.1.3 Beschichtungen von Stempel- und Matrizenwandoberflächen**

Ein weiteres Forschungsgebiet, mit dem sich die Hersteller von Presswerkzeugen aber auch zahlreiche Arbeitsgruppen der Chemie beschäftigen, ist die Beschichtung von Stempel- und Matrizenwandoberflächen.

Eine Beschichtungsvariante ist die Phosphatierung (Staniforth, 1989). Bei dem Prozess, der eine gleichmäßige Beschichtung gewährleistet, kommt es zu einer schwarzen Verfärbung der Metalloberflächen.

Ein weiterer Ansatz ist die Ausbildung eines dauerhaften Schmiermittelfilms aus Molybdändisulfid auf den Metalloberflächen der Presswerkzeuge. In der Literatur sind zahlreiche Herstellungsmethoden beschrieben (Weise, 1997; Wang, 1997;

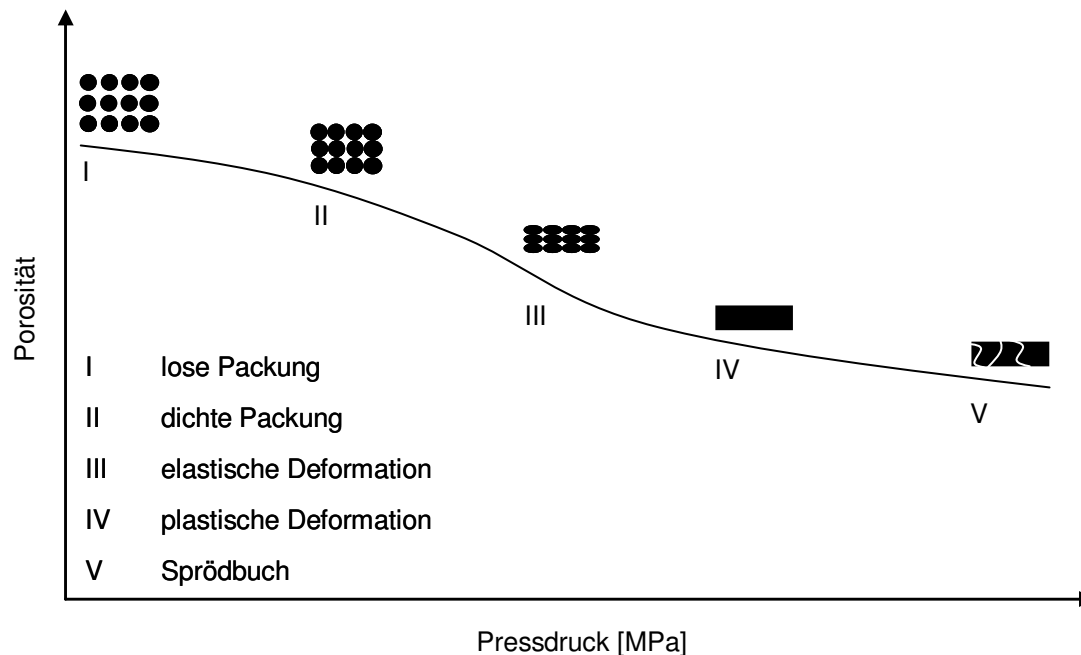
Barreau, 2002; Zhu, 2003). Die Verfahren zeichnen sich jedoch durch eine geringe Effektivität beim Ablagerungsprozess, der Gefahr der Oxidation bei den benötigten hohen Temperaturen während der Beschichtung sowie eines ungleichen Atomverhältnisses zwischen den beteiligten Elementen aus. Wang (2005) gelang es diese negativen Faktoren durch Nutzung einer zweistufigen chemischen Reaktion bei niedrigen Temperaturen zu verhindern.

Obwohl zahlreiche Firmen mit Hochdruck nach einem geeigneten Material zur Beschichtung von Presswerkzeugen forschen, existiert noch keine Substanz, die allen Aufgaben gleichermaßen gerecht wird. Die Entdeckung und Realisierung einer Beschichtung, die die Klebeneigung jeglicher pharmazeutischer Substanzen verhindert, inert ist sowie sich mit der Zeit nicht abnutzt und somit hohe Standzeiten ermöglicht, stellt eine große Herausforderung dar.



## 2.2 Kompressibilität

Die Kompressibilität beschreibt den Prozess der Volumenreduktion eines pulverförmigen Materials durch Einwirkung eines Pressdruckes beim Tablettieren (Leuenberger, 1985). Die Verdichtung kann graphisch durch Auftragung der Porosität gegen den Pressdruck dargestellt werden (Abbildung 2-1).



**Abbildung 2-1:** Phasen während der Kompression (modifiziert nach Troy, 2005)

Der Kompressionsvorgang kann in mehrere Phasen unterteilt werden (Alderborn, 1996). Im ersten Schritt kommt es zu einer Verdichtung, da sich die Partikel in Abhängigkeit ihrer Form und Größe gegeneinander verschieben und neu anordnen. In diesem Stadium wird auf die Pulverteilchen nur eine geringe Druckbelastung ausgeübt. Nach Bildung einer dichten Packung kommt es zur Volumenreduktion. Mit dem Einsetzen der reversiblen, elastischen Deformation ist eine Kraft am Ober- und Unterstempel messbar, da die Partikel der Verformung einen Widerstand entgegensetzen. Im weiteren Verlauf der Tablettierung kommt es zu einer irreversiblen, plastischen Verformung der Partikel oder zum Sprödbuch. Die Art der Deformation hängt von der Verformungscharakteristik des Materials und von der Geschwindigkeit der Verdichtung ab. Die Geschwindigkeit spielt besonders bei Substanzen mit plastischem Deformationsverhalten eine große Rolle (David, 1977).

Bei der Transformation eines Pulvers oder eines Granulates in ein Komprimat (Von Moos, 2007) kommt es zu einer Verformung der Teilchen. Die nachfolgend aufgeführten Arten der Deformation spielen bei der Tablettierung eine Rolle.

Die elastische Verformung der Partikel erfolgt nach dem Hook'schen Gesetz. Die Deformation, die zu einer Verringerung des Volumens führt, ist zeitunabhängig und reversibel.

Die plastische Verformung der Partikel setzt nach der Überschreitung der materialabhängigen Fließgrenze ein. Die irreversible Verformung der Teilchen ist sowohl von der einwirkenden Kraft als auch von der Dauer der Krafteinwirkung abhängig.

Werden elastische Substanzen über ihre Belastbarkeitsgrenze hinaus belastet (Ritschel, 2002), kommt es zum Spröbruch. Beim Spröbruch werden die Partikel in kleinere Untereinheiten aufgespaltet (Fragmentierung), wobei es zu einer Vergrößerung der Oberfläche kommt. Zudem werden neue Oberflächen gebildet, die für die Ausbildung von Bindungen zur Verfügung stehen.

Bei der viskoelastischen Deformation laufen viskose und elastische Fließvorgänge parallel zueinander ab. Bei dem zeitabhängigen Vorgang wird ein Teil reversibel und der andere Teil irreversibel deformiert.

Nach Armstrong (1972) führt die Abnahme des einwirkenden Pressdruckes am Ende der Kompressionsphase zu einer Entlastung des Komprimates, die als elastische Rückdehnung bezeichnet wird. Die elastische Rückdehnung wird zur Beurteilung der Kompressionseigenschaften herangezogen (Rees, 1978; Rippie, 1981; Schierstedt, 1982). Ein Teil der elastisch verformten Partikel wird durch die sie umgebenden Teilchen an der Rückdehnung gehindert. Die daraus resultierenden Spannungen werden zum Teil durch plastische Verformung abgebaut, während der verbleibende Teil den Bindungskräften entgegenwirkt und so die Festigkeit der Tablette vermindert. Ob durch den Verdichtungs Vorgang eine Tablette entsteht, ist von dem Zusammenspiel vieler Einflussfaktoren abhängig.

Die Kompressionsgeschwindigkeit hat einen Einfluss auf die elastische Rückdehnung (Rees, 1978; Parmentier, 1980). Mit Zunahme der Pressgeschwindigkeit nehmen die Fließgrenze der Substanz und der elastische Verformungsanteil zu. Rippie (1981) untersuchte anhand theoretischer Modelle den Einfluss des Pressdruckes auf die elastische Rückdehnung. Da die viskoelastische Deformation vom Pressdruck abhängig ist, wird bei Deckelneigung eine Anpassung der

Kompressionsparameter empfohlen. Auch Kim (1989) führt die Deckelneigung auf eine hohe elastische Rückdehnung und eine geringe plastische Deformation zurück. Das Rückdehnungsverhalten der Tablette hat einen großen Einfluss auf die Tabletteneigenschaften (Schierstedt, 1982), da eine Erhöhung der Porosität mit einer Verringerung der Kontaktfläche und einer Abschwächung der Bindungskräfte verbunden ist.

Die Volumenreduktion pulverförmiger Substanzen in Abhängigkeit des Pressdruckes wurde in der Vergangenheit unter anderem von Cooper (1962), Heckel (1961a, 1961b), Kawakita (1971), Leuenberger (1981) und Wiegel (1996) beschrieben. Die in der vorliegenden Arbeit verwendete Verdichtungsfunktion nach Heckel wird nachfolgend näher erläutert.

### 2.2.1 Verdichtungsfunktion nach Heckel

Die in der Pharmazie meist zitierte Modellgleichung zur Beschreibung der Verdichtung pulverförmiger Substanzen als Funktion des auf sie ausgeübten Pressdruckes stammt von Heckel (1961a, 1961b).

Der Verdichtungsfunktion nach Heckel liegt zugrunde, dass die Porosität eines Haufwerkes als Funktion des Pressdruckes entsprechend einer Reaktionskinetik 1. Ordnung abnimmt.

$$\ln\left(\frac{1}{1-\rho_r}\right) = K \cdot P + A \quad \text{Gl. 2-1}$$

$\rho_r$  = relative Dichte

$1-\rho_r$  = Porosität

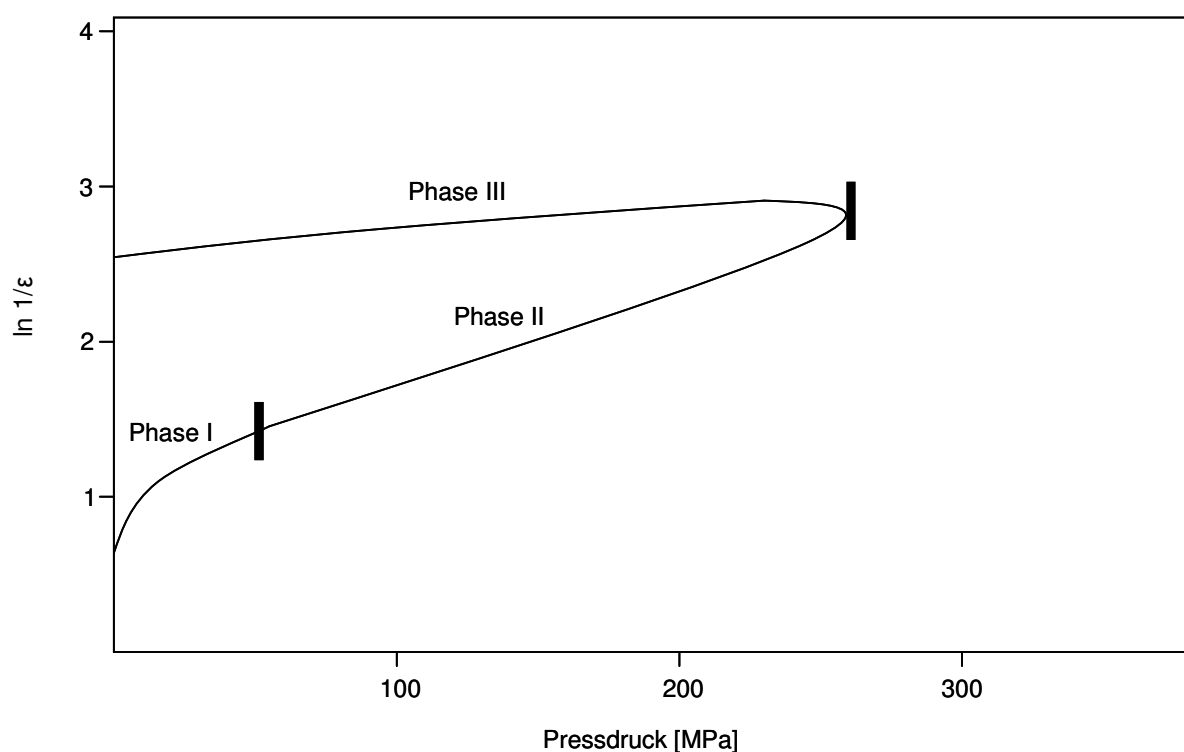
$P$  = Pressdruck [MPa]

$K$  = Konstante, Steigung

$A$  = Konstante, Ordinatenabschnitt

Der Yield Pressure ist ein Maß für den inneren Widerstand gegen die plastische Verformung (Dressler, 2002). Gabaude (1999) konnte zeigen, dass der Yield Pressure mit zunehmender Pressgeschwindigkeit zunimmt. Die Konstanten K und A sind von der Größe und der Morphologie der Pulverteilchen (Malamataris, 1983) sowie von den Versuchsbedingungen (Rees, 1978; York, 1979) abhängig.

Die Verdichtungsfunktion nach Heckel kann in drei charakteristische Phasen unterteilt werden (Duberg, 1986; Abbildung 2-2). In der Phase I kommt es bei niedrigen Pressdrücken zu einer Abnahme der Porosität, die durch Fragmentierung der Partikel zustande kommt. Der Heckel-Plot weist in diesem Abschnitt einen kurvenförmigen Verlauf auf. Bei höheren Pressdrücken, in der zweiten Phase, dominieren die elastische und die plastische Deformation. Die elastische Rückdehnung der Tabletten erfolgt in der Phase III, der so genannten Dekompressionsphase. Materialien, die keine elastische Rückdehnung zeigen, zeichnen sich in diesem Abschnitt durch einen horizontalen Verlauf aus.



**Abbildung 2-2:** Graphische Darstellung der Verdichtungsfunktion nach Heckel (Mittwollen, 2002)

Neben einer präzisen Wegmessung beeinflusst nach Sonnergaard (2000) die Dichtebestimmung den Verlauf des Heckel-Plots. Diese mögliche Fehlerquelle untersuchte auch Krumme (2000) und konnte nachweisen, dass Messfehler bei der Dichtebestimmung von  $\pm 0,03 \text{ g/cm}^3$  zu einer starken Abweichung im Heckel-Plot führen.

Kuentz (1999) modifizierte den Heckel-Plot, um auch im niedrigen Pressdruckbereich Aussagen zum Deformationsverhalten treffen zu können.

Die Stempelstauchung und die reversible, elastische Verformung der Maschinenteile beeinflussen die Genauigkeit der Wegmessung (Belda, 1999a; Belda, 1999b).

Eine kritische Beurteilung der Verdichtungsfunktion nach Heckel gibt Sonnergaard (1999), der darauf hinweist, dass sowohl die Auswahl des linearen Abschnitts des Heckel-Plots als auch die Berechnung der Steigung K Auswirkungen auf das Ergebnis haben.

Der Heckel-Plot zur Beschreibung der Verdichtung pulverförmiger Substanzen in Abhängigkeit des Pressdruckes ist heutzutage immer noch State of the Art und wird demzufolge in dieser Arbeit angewendet.

## 3 MATERIAL UND METHODEN

### 3.1 Füllstoffe

Die Auswahl der getesteten Füllstoffe erfolgte nach folgenden Gesichtspunkten:

- direkt tablettierbar
- in der pharmazeutischen Industrie gängige und weit verbreitete Materialien
- Abdeckung eines breiten Spektrums verschiedener Kompressionseigenschaften
- ausreichend beschriebenes pulvertechnologisches Verhalten

#### 3.1.1 Dicalciumphosphat Dihydrat

Calciumphosphate, insbesondere das Dicalciumphosphat Dihydrat, gehören zu den am häufigsten eingesetzten Hilfsstoffen zur Direkttablettierung. Der anorganische Füllstoff zeichnet sich durch gute Fließeigenschaften (Fließwinkel 31 °, JRS Pharma, 2005; Schüssele, 2003) und gute Kompaktiereigenschaften aus. Die 130-150 µm großen Kristalle von Emcompress Premium brechen bei niedrigen und mittleren Pressdrücken (Duberg, 1986), so dass neue Oberflächen entstehen, die für die Ausbildung von van-der-Waals-Bindungen zur Verfügung stehen. Aufgrund des sprödebrüchigen Verformungsverhaltens (Bolhuis, 1996; Vollmer, 1998) ist Calciumphosphat schmiermittelunempfindlich und von der Pressgeschwindigkeit weitgehend unabhängig (Rees, 1978). Bei hohen Pressdrücken zeigt Emcompress Premium plastische Deformation (Duberg, 1986).

Der nahezu wasserunlösliche Füllstoff (Ritschel, 2002) liefert Tabletten, die lange Zerfallszeiten aufweisen, so dass der Tablettiermischung Zerfallbeschleuniger zugesetzt werden müssen (Jahn, 2005). Aufgrund der abrasiven Eigenschaft von Emcompress Premium, die sich auch nachteilig auf die Presswerkzeuge auswirkt, muss diesen Mischungen höhere Konzentrationen an Schmiermittel zugesetzt werden (Kibbe, 2000).

### 3.1.1.1 Emcompress Premium

Dicalciumphosphat Dihydrat, LOT: A 74058 A

JRS Pharma, Rosenberg, Deutschland

### 3.1.2 Lactose

Lactose, ein Disaccharid aus Glucose und Galactose, ist der am häufigsten verwendete Füllstoff bei der Tablettierung. Lactose kommt in zwei anomeren Formen vor. Je nach Herstellungsverfahren kommt es zur Bildung der  $\alpha$ - oder der  $\beta$ -Modifikation.  $\alpha$ -Lactose Monohydrat kann durch unterschiedliche Prozesse gewonnen werden.

Durch Sprühtrocknung erhält man sphärische Partikel, deren kristalliner Anteil durch amorphe Feststoffbrücken verklebt ist. Die erhaltenen Produkte (FlowLac 100, Meggle; Pharmatose DCL 11, DMV-Fonterra Excipients) zeigen gute Fließfähigkeit und besitzen eine große spezifische Oberfläche. Da bei niedrigen Presskräften der amorphe Anteil plastisches Verformungsverhalten aufweist (Fell, 1968; Bolhuis, 1996), zeichnen sich die Tabletten durch eine hohe mechanische Festigkeit aus.

Bei der verwendeten Tablettose 70 handelt es sich um gemahlenes  $\alpha$ -Lactose Monohydrat, das durch Dampf agglomeriert wird. Die Substanz weist durch die sphärische Partikelform und der Korngröße (Fließwinkel  $31,9^\circ$ ,  $d_{90}=212\text{ }\mu\text{m}$ , Meggle, 2000) gute Fließeigenschaften auf. Tablettose 70 zeigt durch die Abwesenheit eines amorphen Anteils beim Tablettieren sprödebrüchiges Verformungsverhalten (Tsardaka, 1989).

#### 3.1.2.1 Tablettose 70

$\alpha$ -Lactose Monohydrat (agglomeriert), LOT: L 0604 A 4033

Meggle, Wasserburg, Deutschland

### **3.1.3 Mannitol**

Mannitol, ein isomerer Zuckeralkohol von Sorbitol, wird aufgrund des süßen Geschmacks und angenehmen Kühleffekts als Füllstoff bei Lutsch-, Kau- und Sublingualtabletten (Geryser, 1970) eingesetzt. Mannitol ist gut wasserlöslich, aber im Gegensatz zu Sorbitol nicht hygroskopisch und weitestgehend inert. Der Hilfsstoff wird gerne für feuchtigkeitsempfindliche Wirkstoffe eingesetzt (Kibbe, 2000; Allen, 2000; Fiedler, 2002).

Pearlitol 200 SD wird durch Sprühtrocknung hergestellt und zeigt beim Tablettieren sowohl plastisches als auch sprödebrüchiges Verformungsverhalten. Das Produkt zeigt aufgrund seiner mittleren Korngröße von 180 µm (Roquette) gute Fließeigenschaften und ist zur Direkttablettierung geeignet (Debord, 1987). Um zu hohe Reibungskräfte sowie das Ankleben der Tablettiermischung während dem Pressvorgang zu vermeiden, sind sowohl bei interner Schmierung (Eilbracht, 2001) als auch bei externer Schmierung (Jahn, 2005) hohe Schmiermittelkonzentrationen notwendig.

#### **3.1.3.1 Pearlitol 200 SD**

Mannitol, LOT: E281P

Roquette, Lestrem, Frankreich

### **3.1.4 Mikrokristalline Cellulose**

Mikrokristalline Cellulose wird aus Zellstoff oder Rohcellulose durch saure Hydrolyse und Reinigung mit anschließender Sprühtrocknung gewonnen. Bei dem Herstellungsprozess wird der Polymerisationsgrad auf etwa 200-300 reduziert und die Kristallinität nimmt zu, da insbesondere der amorphe Anteil der Cellulose hydrolysiert wird (Hüttenrauch, 1976).

Mikrokristalline Cellulose zählt zu den effektivsten Trockenbindemitteln beim Tablettieren (Ritschel, 2002), so dass selbst bei niedrigen Pressdrücken Tabletten mit einer hohen Bruchfestigkeit entstehen. Trotz der guten Härte zeigen die Komprimatete einen guten Zerfall. Durch die hohe Kristallinität zeigt mikrokristalline Cellulose plastisches Verformungsverhalten. Das Verformungsverhalten ist jedoch



zeitabhängig, so dass durch Änderung der Tablettiergeschwindigkeit beim Scale-Up sowie beim Wechsel von der Exzenterpresse auf eine Rundlauftablettenpresse Unterschiede in der Festigkeit der Komprimat resultieren.

#### **3.1.4.1 Avicel PH 102**

Mikrokristalline Cellulose, LOT: 7408C

FMC BioPolymer, Brüssel, Belgien

#### **3.1.5 Sorbitol**

Sorbitol, ein Zuckeralkohol, ist im Gegensatz zu Mannitol sehr hygroskopisch, so dass der Füllstoff nur unter kontrollierten Bedingungen verarbeitet werden kann. Ab einer bestimmten Luftfeuchtigkeit zeichnet sich die Substanz durch hohe Klebetendenzen an den Stempelwerkzeugen aus. Während der Lagerung kommt es infolge von Auflösung und Rekristallisation zu einer Nachhärtung der Tabletten (Bauer, 2002). Neosorb P60W zeigt infolge seiner Korngröße ( $d_{50}=180\text{ }\mu\text{m}$ ) gute Fließeigenschaften. Die Substanz liegt in der stabilen  $\gamma$ -kristallinen Form vor und ist zur Direkttablettierung geeignet (Liebermann, 1989). Der Zuckeralkohol zeigt plastisches Verformungsverhalten. Die hohe Festigkeit der Komprimat, insbesondere bei hohen Pressdrücken, ist auf Sintern zurückzuführen.

Unter Sintern versteht man die Verdichtung von pulverförmigen Substanzen durch Druck und Temperatur unterhalb des Schmelzpunktes, wobei sich die Oberflächen der einzelnen Körner miteinander verbinden. Sorbitol wird aufgrund seines angenehm süßen Geschmacks und des langsamen Zerfalls bevorzugt bei der Produktion von Lutschtabletten eingesetzt.

##### **3.1.5.1 Neosorb P60W**

Sorbitol, LOT: E636A

Roquette, Lestrem, Frankreich

### **3.1.6 Vorverkleisterte Stärke**

Vorverkleisterte Stärke besteht aus 5 % freier Amylose, 15 % freiem Amylopektin und 80 % nativer Stärke (Kibbe, 2000). Die freie Amylose besitzt eine geradkettige Molekülstruktur, die für die hohe intermolekulare Bindungsfähigkeit verantwortlich ist. Bei Kontakt mit Feuchtigkeit quillt die Amylose und besitzt dadurch ein ausgezeichnetes Sprengvermögen. Amylopektin mit seiner verzweigt-kettigen Molekülstruktur fungiert bei Feuchtgranulierungsprozessen als Bindemittel. Durch die Vorverkleisterung, bei der ein Teil der Bindung zwischen den beiden Polymeren aufgebrochen wird, resultieren bessere Fließ- und Kompaktiereigenschaften. Beim Tablettieren von Stärkeprodukten sind nur sehr geringe Schmiermittelkonzentrationen nötig, da diese über ein gewisses Maß an Eigenschmierung verfügen (Bolhuis, 1996; Gullatz, 1996). Aufgrund des hohen elastischen Verformungsanteils der Stärke (Steth, 1980) können selbst bei hohen Pressdrücken nur geringe Bruchfestigkeiten erzielt werden (Bolhuis, 1996). Beim elastischen Verformungsverhalten wird ein Großteil der Energie durch reversible Verformung kurz gespeichert und anschließend durch die Rückdehnung wieder frei gegeben. Die hohe Elastizität bewirkt, dass beim Pressvorgang keine neuen Bindungswerten entstehen. Daher ist vorverkleisterte Stärke schmiermittelempfindlich und die Bruchfestigkeit der erhaltenen Tabletten nimmt mit zunehmender Mischdauer und -intensität ab.

#### **3.1.6.1 Starch 1500**

Vorverkleisterte Maisstärke, LOT: IN 512522

Colorcon, Dartford, Kent, England

## 3.2 Schmiermittel

Schmiermittel sind ein essentieller Bestandteil von Tablettenrezepturen. Sie dienen:

- der Verringerung von Reibungs- und Haftkräften zwischen dem Pressling und den Tablettierwerkzeugen
- der Vermeidung des Klebens der Tablettiermischung an den Presswerkzeugen
- der Verhinderung des Deckelns oder Laminierens der Tabletten beim Ausstoß

### 3.2.1 Magnesiumstearat

Magnesiumstearat ist ein zweiwertiges Metallsalz eines Fettsäuregemisches, das aus 40-65 % Stearinsäure und 27-51 % Palmitinsäure besteht (Beyer, 2003). Jedoch können auch geringe Mengen Magnesiumoleat enthalten sein (Drescher, 1988). Die wechselnde Fettsäurezusammensetzung ist dadurch bedingt, dass bei der Herstellung keine reine Stearinsäure, sondern Fettsäuregemische natürlicher Fette und Öle eingesetzt werden. Zur Herstellung der Metallseife werden aufgrund des BSE-Risikos bevorzugt Fettsäuren pflanzlicher Herkunft (Kokos-, Palmkern- oder Sojabohnenöl) verwendet. Die auf dem Markt befindlichen Magnesiumstearate sind chemisch nicht einheitlich, sondern unterscheiden sich je nach Ausgangsmaterial in der Zusammensetzung der Fettsäuren. Drescher (1988) zeigte, dass die Fettsäurezusammensetzung je nach Hersteller und Charge variiert.

Je nach Herstellungsverfahren erhält man unterschiedliche Kristallformen (Müller, 1977b; Steffens, 1978). Die physikochemischen Eigenschaften der eingesetzten Magnesiumstearate haben einen Einfluss auf die Bruchfestigkeit, Tensile Strength, Zerfall und Freisetzung der produzierten Tabletten (Koglin, 1992; Barra, 1996; Steffens, 2001).

Magnesiumstearat ist aufgrund seiner hervorragenden Schmierwirkung, trotz der oben aufgeführten Nachteile, das Schmiermittel der Wahl.

### **3.2.1.1 Magnesiumstearat Pharma veg**

Magnesiumstearat (pflanzlich), Charge: 6003

Bärlocher, Unterschleißheim, Deutschland

### **3.2.1.2 Mallinckrodt Stearat**

Magnesiumstearat (pflanzlich), Charge: 3026125

Mallinckrodt Baker, Griesheim, Deutschland

## **3.2.2 Natriumstearyl fumarat**

Natriumstearyl fumarat ist ein hydrophobes Schmiermittel, dessen Löslichkeit in Wasser temperaturabhängig ist: 0,005 g/100 ml bei 25 °C, 10 g/100 ml bei 80 °C und 20 g/100 ml bei 90 °C (Kommentar zum Europäischen Arzneibuch 5.0, 2005).

Der Fettalkohol zur Herstellung von Natriumstearyl fumarat kann pflanzlicher oder tierischer Herkunft sein. Allerdings wird in der heutigen Zeit aufgrund der BSE-Problematik Stearylalkohol aus pflanzlichen Ölen (Kokos- oder Palmkernöl) verwendet. Bei der Herstellung reagiert Stearylalkohol mit Maleinsäureanhydrid zu Stearylmaleat, das unter Wärmezufuhr zu Stearyl fumarat isomerisiert. Bei der Neutralisation mit Natronlauge entsteht Natriumstearyl fumarat (Kibbe, 2000).

Natriumstearyl fumarat wird bei der internen Schmierung der Tablettiermischung in Konzentrationen von 0,5-2 % als äußere Phase zugesetzt. Die Substanz zeigt keine mischzeitabhängigen Effekte und verursacht keine Zunahme der Zerfallszeit mit verzögerter Wirkstofffreisetzung (Chowhan, 1986). Natriumstearyl fumarat wird auch als Schmiermittel bei der Herstellung von Kau- und Brausetabletten eingesetzt (Staniforth, 1989).

### **3.2.2.1 Pruv**

Natriumstearyl fumarat, LOT: 77

JRS Pharma, Rosenberg, Deutschland

### 3.3 Rundlauftablettenpresse

Alle Tablettierversuche wurden auf Rundlauftablettenpressen (FETTE Compacting, Schwarzenbek) durchgeführt. Im Oktober 2006 erfolgte der Austausch der P1200 gegen eine Maschine des Typs 102i. Die Labortablettenpresse 102i am Standort der Universität Bonn besitzt die Ausstattungsmerkmale der P1200 und ist somit komplett wie eine Produktionspresse ausgerüstet. Beide Tablettenpressen verfügen über das Galenik-Programm inklusive Einzeltablettenmodus sowie die erforderlichen Bauteile und Peripheriegeräte zur Benutzung der Presskammerbeschichtung.

Die 102i ist für den Labor- und den Produktionsbetrieb konzipiert und produziert bei Vollbestückung mit Einfachwerkzeugen bis zu 216.000 Tabletten pro Stunde. Der Rotor hat einen Teilkreisdurchmesser von 280 mm und kann 24 Stempelpaare der Norm „Eurostandard B“ aufnehmen. Der verwendete Stempelsatz hat einen Durchmesser von 9 mm mit dem Wölbungsradius R 15. Die Vor- und die Hauptdruckrollen besitzen die gleiche Geometrie und haben einen Durchmesser von 250 mm. Die Eintauchtiefe der Oberstempel an der Vor- und Hauptdruckstation wurde auf 2 mm eingestellt.

Die Tablettenpresse 102i ist mit einem Torque-Direktantrieb, einem permanent-erregten, hochpoligen Synchronmotor (Andersen, 2006b) ausgestattet. Bei diesem Motortyp wird die Rotorwelle direkt angetrieben, das heißt es gibt kein Getriebe mit Zahnrad. Der Austausch des Kegelstirnradgetriebes, einem Asynchronmotor mit Getriebe, gegen den Torque-Antrieb ermöglicht eine Erhöhung der maximalen Rotor-drehzahl von 120 U/min auf 150 U/min und somit kurze Druckhaltezeiten.

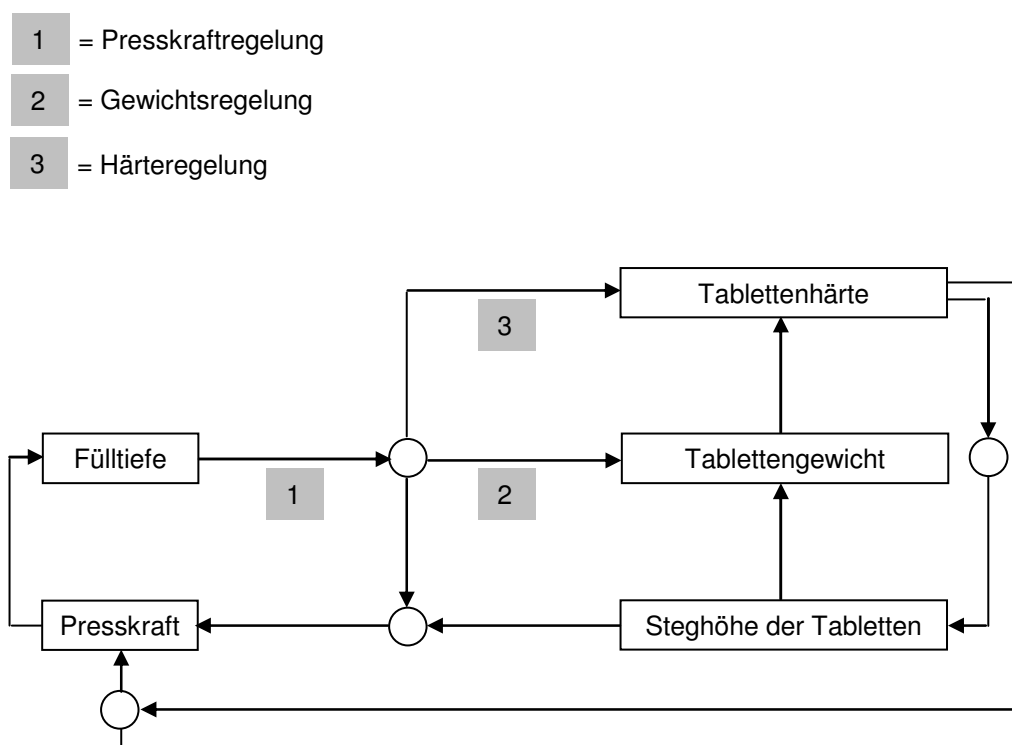
Die untere Vor- und Hauptdruckrolle, die Ausstoßschiene sowie die Stempelschwinggängigkeit oben und unten sind werksseitig durch Druckmessdosen mit Dehnungsmessstreifen (DMS) instrumentiert.

#### 3.3.1 Regelkreise

Zwischen der volumetrisch in die Matrizenbohrung dosierten Pulvermischung und dem Presskraftmaximum besteht ein direkter Zusammenhang, der zur Regelung während der Tablettenproduktion genutzt wird.

Bei Rundlauftablettenpressen besteht die Möglichkeit neben der Presskraftregelung

auch eine Gewichts- oder Härtekontrolle durchzuführen, wenn ein Checkmaster direkt an die Presse angeschlossen ist. Bei der Presskraftregelung wird, sobald der Mittelwert der Hauptpresskraft um mehr als 1 % vom Sollwert abweicht, ein Signal vom Steuerrechner über den CAN-Bus zum Servoantrieb geleitet, so dass die Fülltiefe entsprechend verändert wird. Bei einer Produktionsgeschwindigkeit von wenigen Millisekunden pro Tablette ist eine zeitnahe Überwachung und Regelung notwendig, um die Fertigung innerhalb der festgelegten Toleranzen zu gewährleisten. In Abbildung 3-1 sind die Regelkreise schematisch dargestellt.



**Abbildung 3-1:** Schematische Darstellung der drei möglichen Regelkreise an Rundlaufablettenpressen (modifiziert nach FETTE Compacting, c)  
1 = Presskraftregelung, 2 = Gewichtsregelung, 3 = Härteregelung

### 3.3.2 Einzell tablettenpressung

Die Einzeltablettenpressung an der Laborpresse 102i ermöglicht es, die Tablettenproduktion einer Rundlauftablettenpresse durch Pressen einer Tablette zu simulieren. Durch die Möglichkeit der Einzeltablettenpressung können Entwicklungsformulierungen direkt auf einer Rundlauftablettenpresse verpresst werden. Eine produktionsnahe galenische Entwicklung ersetzt das zeitaufwendige Scale-Up, da

ein identischer Druckrollendurchmesser, Umfangsgeschwindigkeit und Druckhaltezeit (Andersen, 2007) gegeben sind und so die gewonnenen Daten auf alle FETTE-Produktionspressen übertragen werden können.

Im Einzeltablettenmodus ist der Rotor mit nur einem Werkzeugsatz, bestehend aus einer Matrize sowie dem dazugehörigen Ober- und Unterstempel, bestückt. Die übrigen Stempelpaare werden ausgebaut und die Matrizenbohrungen durch Blindmatrizen ersetzt. Nach Eingabe der Nummer des eingebauten Stempelpaares über die Eingabemaske der Bedienoberfläche (Parameter 249, Abbildung 3-2) positioniert die Tablettenpresse das Stempelpaar auf eine definierte Füllposition, die 183 Grad vom Hauptdruck entfernt liegt. Die Befüllung der Matrize kann manuell oder mit Hilfe eines Kammerfüllschuhs erfolgen. Nach der Befüllung der Matrize wird beim Starten der Tablettenpresse genau ein Komprimat gepresst, so dass das Stempelpaar nach dem Pressvorgang wieder auf der Füllposition zum Stehen kommt. Die Rotordrehzahl (1/Minute, Parameter 2, Abbildung 3-2) ist abhängig von den in Parameter 1 vorgegebenen Tabletten pro Stunde.

Parameter	Soll 1	Soll 2	Soll 3	Ist
6 Tabl. Fülltiefe mm	10,50	0,00	0,00	0,00
19 Steghöhe Vordruck mm	2,50	0,00	0,00	0,00
18 Steghöhe Hptdruck mm	2,50	0,00	0,00	0,00

④

Parameter	Soll	Ist
497 Füllmodus	0	
498 Anzahl Schichten	0	0
499 Anzahl Tabletten	0	0
1 Tabletten/h x1000	100,0	0
2 Rotordrehzahl 1/min	29	0
5 Hptpreßkr. MW kN	5,5	0

⑤

249 Stempel-Nr. Einzeltablettenpressung 0

Parameter 6 ⑥ Bedienerlevel 4 ⑦

F1 Hilfe F2 Menü F3 Parameter F4 Protokolle F5 Grafik F6 Einrichten F7 Drucken

Buttons: Galenik, Starten, Speichern

Parameter list on the right:

- Anzahl Tabletten
- Anzahl Schichten
- max. Vorpresskraft
- max. Hauptpresskraft
- max. Ausstoßkraft
- Arbeit Vorpressung
- Arbeit Hauptpressung
- Tabl. Fülltiefe mm
- Steghöhe Vordruck mm
- Steghöhe Hptdruck mm
- Füllmodus
- Tabletten/h x1000
- Rotordrehzahl 1/min
- Hptpreßkr. MW kN
- Stempel-Nr.

**Abbildung 3-2:** Eingabemaske der Bedienoberfläche im Einzeltablettenmodus (FETTE Compacting, a)

Daneben besteht aber auch die Möglichkeit kontinuierlich eine Tablette zu pressen.

Die Einzeltablettenpressung ist Teil des Galenik-Programms der 102i. Abbildung 3-2 zeigt die Bedienoberfläche im Einzeltablettenmodus. Die Soll-Felder können über die Eingabemaske direkt angewählt werden, um die Soll-Werte der Parameter einzugeben oder zu verändern. Die 102i bietet die Möglichkeit im Einzeltablettenmodus Zwei- und Dreischichttabletten zu verpressen. Die Befüllung der Matrize erfolgt dann mit einem automatisch drehenden Dreikammer-Füllstern.

In der vorliegenden Arbeit wurde die Einzeltablettenpressung zur Wegmessung mit Hilfe von inkrementalen Wegtastern genutzt. Für diesen Versuch wurde ein Rotorwechsel durchgeführt, um das Matrizenscheibenpaket mit 24 Stempelstationen der Stempelform „Eurostandard B“ gegen einen Rotor mit 20 Pressstation der Norm „Eurostandard D“ zu ersetzen.

### **3.3.3 Messdatenerfassung**

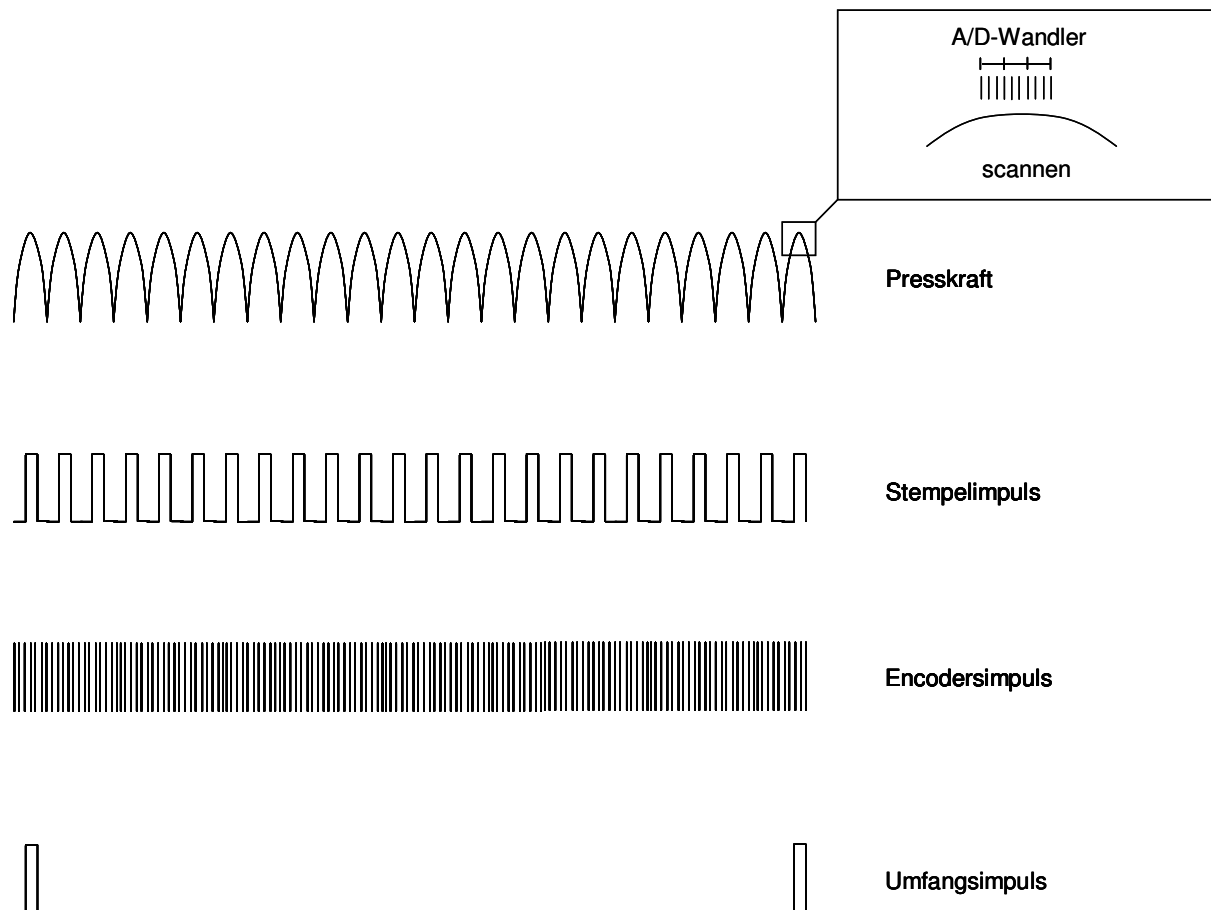
Zur Überwachung des Tablettiervorgangs wurde das Messdatenerfassungssystem (FETTE Compacting, Schwarzenbek) eingesetzt.

Bei den Messwertaufnehmern handelt es sich um Dehnungsmessstreifen, die so angeordnet sind, dass vier von ihnen gedehnt und die anderen vier gestaucht werden, wenn auf den Aufnehmer eine Kraft einwirkt. Das ankommende Signal wird mittels Trägerfrequenzmessverstärker verstärkt.

Der Umfangsimpuls wird durch einen Encoder erzeugt, der mechanisch mit dem Rotor verbunden ist. Pro Umdrehung liefert der Encoder 3600 Impulse, die im Maschinenrechner für die entsprechende Stempelzahl des Rotors Stempelimpulse liefern. Bei dem Matrizenscheibenpaket mit 24 Stempelstationen der Stempelnorm „Eurostandard B“ verfügt jedes Stempelpaar über 150 Datenpunkte pro Kraftsignal. Das Maximum des Presskraftsignals dient der Weiterverarbeitung. Das analoge Spannungssignal wird mittels A/D-Wandler in ein für den Maschinenrechner lesbares digitales Signal umgewandelt.

Die Signalerzeugung, Verstärkung und Umwandlung an Rundlauftablettenpressen ist in Abbildung 3-3 schematisch dargestellt.





**Abbildung 3-3:** Schematische Darstellung der Signalerzeugung, Verstärkung und Umwandlung an Tablettenpressen (FETTE Compacting, a)

### 3.3.4 FETTE P1200

Rundlauftablettenpresse, Baujahr 2003, Maschinennummer: 391  
FETTE Compacting, Schwarzenbek, Deutschland

### 3.3.5 FETTE 102i

Rundlauftablettenpresse, Baujahr 2006, Maschinennummer: 1478  
FETTE Compacting, Schwarzenbek, Deutschland

### 3.3.6 Maschinensoftware („Galenik-Programm“)

Version: DGNT V1.05, Identifikationsnummer: 2136745  
FETTE Compacting, Schwarzenbek, Deutschland

### **3.3.7 Kraftaufnehmer und Messverstärker**

C9B/50 kN Scout 55, Seriennummer: 069047013

Hottinger Baldwin Messtechnik GmbH, Darmstadt, Deutschland

### **3.3.8 Unabhängiges Messdatenerfassungssystem DAQ4**

Zur Wegmessung an der 102i wurde das unabhängige Messdatenerfassungssystem DAQ4 eingesetzt. Pro Kraftsignal und Wegtaster wurden 10000 Datenpunkte pro Umdrehung aufgezeichnet.

### **3.3.9 Data Aquisition System DAQ4**

DAQ4 1,5 rev. 644

Hucke Software, Solingen, Deutschland

### **3.3.10 Analog/Digital-Wandlerkarte**

NI PCI-6220, M Series DAQ

National Instruments Germany GmbH, München, Deutschland

### **3.3.11 BNC-Anschlussboxen**

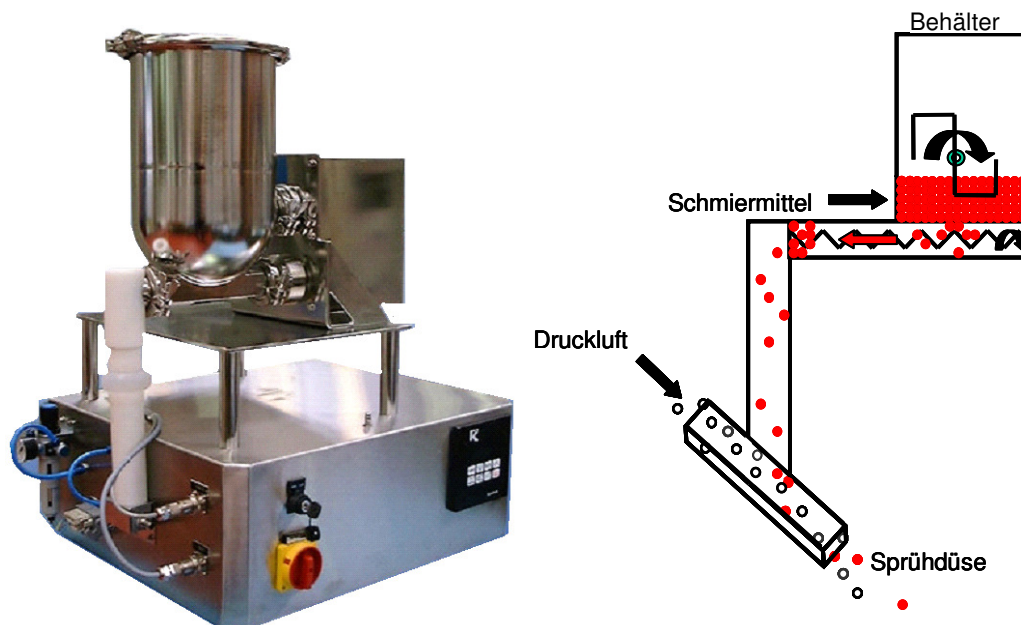
BNC-2110

National Instruments Germany GmbH, München, Deutschland

### 3.4 Presskammerbeschichtung

Die Presskammerbeschichtung ist ein Verfahren zum Aufbringen von pulverförmigem Schmiermittel auf die Presswerkzeuge der Tablettenpresse.

Die Presskammerbeschichtungsanlage II (PKB II, Abbildung 3-4) besteht aus einem verschließbaren Vorratsbehälter aus VA-Stahl, in den das pulverförmige Schmiermittel eingefüllt wird. Ein Rührwerk lockert das Pulver auf und führt es den am Boden des Behälters befindlichen Dosierschnecken zu. Die Doppelförderschnecke befördert das Pulver zum Freifallrohr. Zur Verhinderung von Agglomeraten wird das Schmiermittel zunächst am Ende der Förderschnecke durch ein Siebgitter gedrückt und anschließend durch die Schwerkraft und die Sogwirkung der Druckluft im Freifallrohr vereinzelt. Das pulverförmige Schmiermittel gelangt am Ende des Freifallrohres in den Druckluftstrom und wird in einem Schlauch zur Sprühdüse befördert.



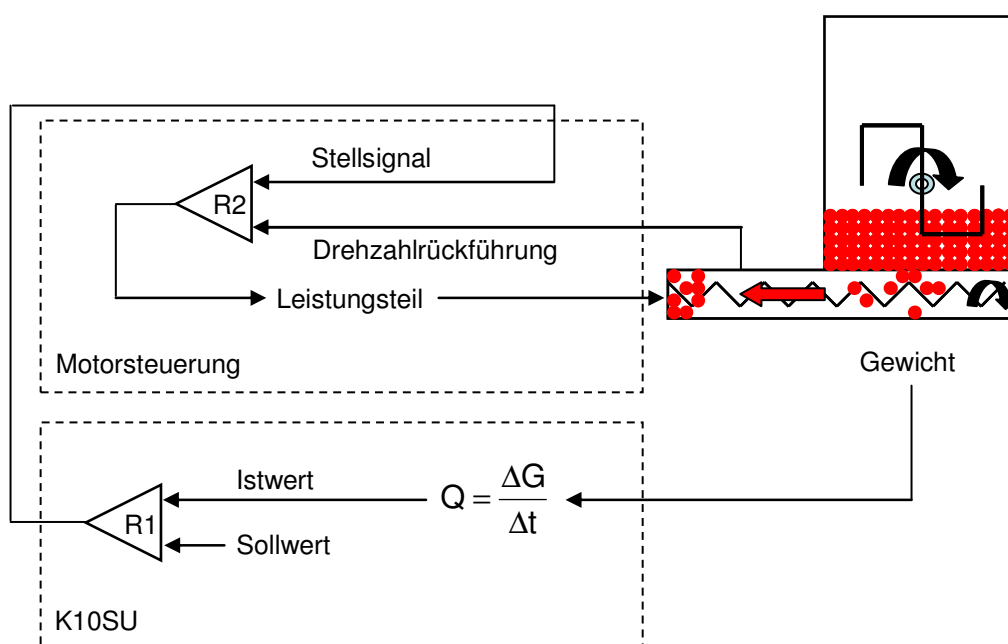
**Abbildung 3-4:** PKB II (FETTE Compacting, Schwarzenbek, d) und schematische Darstellung der funktionellen Baugruppen der PKB II (Jahn, 2005)

Die Presskammerbeschichtungsanlage II entstand in Kooperation mit der Firma K-Tron. In der Betriebsart Loss-in-Weight-Feeding (LWF) wird das Schmiermittel gravimetrisch dosiert. Die zu versprühende Komponente wird über eine Doppel-

förderschnecke kontinuierlich dem Prozess zugeführt. Der Sollwert der Sprührate [kg/h] wird am Bedienterminal (Abbildung 4-2, Kapitel 4.1.2) eingegeben.

Die Funktionsweise und der Regelkreis der Betriebsart Loss-in-Weight-Feeding sind in Abbildung 3-5 schematisch dargestellt. In kurzen Zeitabständen wird das Gewicht auf der Waage bestimmt und an den K10SU-Regler (R1) übermittelt. Die Sprührate ( $Q$ , Istwert) ergibt sich aus der Gewichtsabnahme ( $\Delta G$ ) pro Zeit ( $\Delta t$ ). Aus dem Soll-Ist-Abgleich der Sprührate wird das Stellsignal ermittelt und an die Motorsteuerung (R2) weitergeleitet.

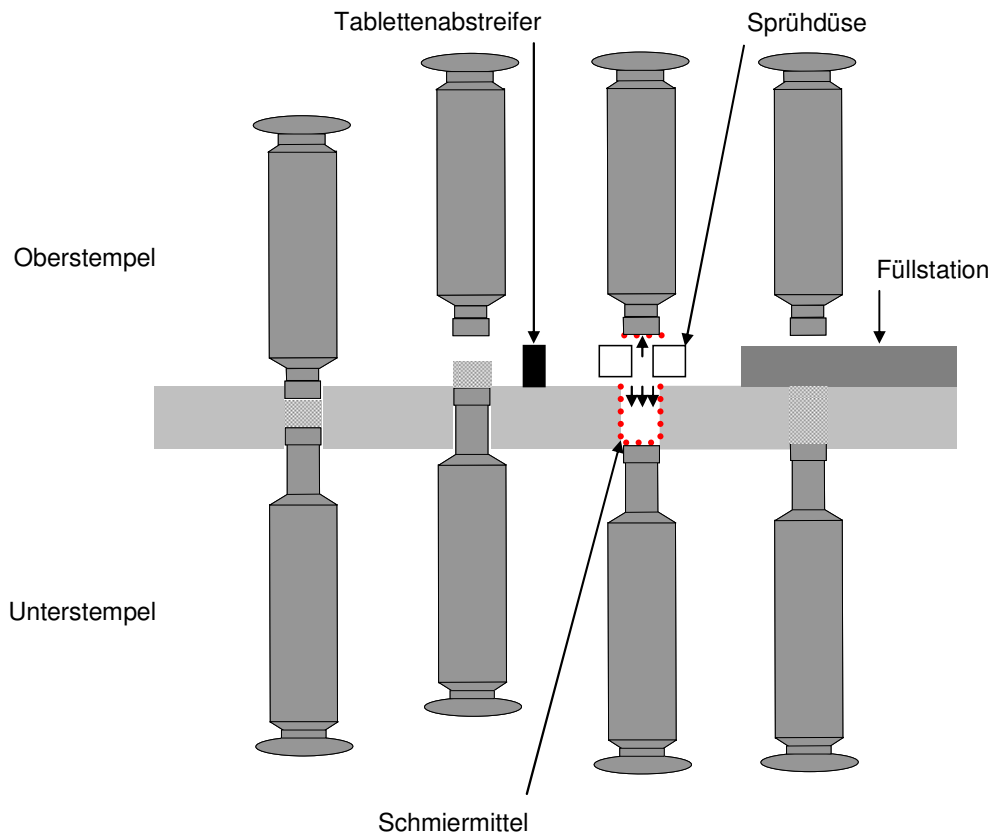
Die aktuelle Dosierschneckendrehzahl wird der Motorsteuerung (R2) zugeführt. Bei Abweichungen zwischen dem Stellsignal und der Drehzahlrückführung wird die Differenz an das Leistungsteil weitergeleitet, das die Schneckendrehzahl den jeweiligen Gegebenheiten anpasst.



**Abbildung 3-5:** Funktionsweise und Regelkreis der Betriebsart Loss-in-Weight-Feeding (modifiziert nach K-Tron)

Die Sprühdüse versprüht das Schmiermittel-Luft-Gemisch kontinuierlich auf die Flächen der Presskammer. Unter der Presskammer versteht man die mit dem Komprimat in Berührung kommenden Oberflächen der Matrizen sowie die Pressfläche von Ober- und Unterstempel (Gruber, 1988). Die Sprühdüse wird direkt

nach der Ausstoßstation vor dem Füllbereich an der Ablaufschiene fixiert. Die Position der Sprühdüse innerhalb der Presse ist in Abbildung 3-6 schematisch dargestellt.



**Abbildung 3-6:** Position der Sprühdüse zwischen Ausstoß- und Füllbereich an einer Rundlauf-tablettenpresse (modifiziert nach Jahn, 2005)

Die Sprühdüse (Abbildung 3-7) ist gleichzeitig mit einer Absaugvorrichtung ausgestattet. Dadurch wird überschüssiges Schmiermittel, das nicht auf die Pressflächen gelangt und sich mehr oder weniger wolkenartig verbreitet, abgesaugt (Hinzpeter, 1995).

Als Absaugvorrichtung dient ein Staubsauger, der mit einem HOSCH-Filter zur Abscheidung von feinen Partikeln und Schwebstoffen ausgerüstet ist. Als Filtermedium wird ein progressiv aufgebauter Vliesstoff eingesetzt. Das faltig angeordnete Filtermedium zeichnet sich durch eine hohe Speicherfähigkeit für Staub aus. Eine manuelle, pneumatische Vibrationseinrichtung ermöglicht im Filter

zurückgehaltene Partikel in ein am Boden befindliches Sammelgefäß zu überführen. Die Absaugleistung der Kompaktentstaubungsanlage kann nicht variiert werden.



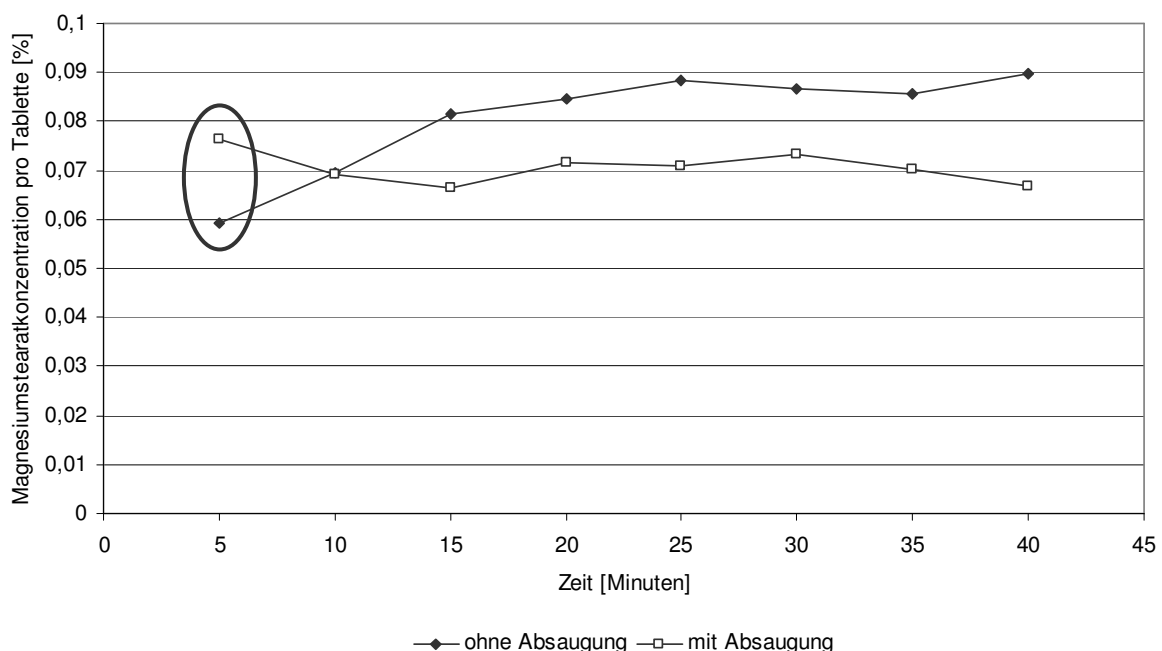
**Abbildung 3-7:** Sprühdüse zum Versprühen von pulverförmigen Schmiermittel (eigenes Fotomaterial)

Bei Rundlauftablettenpressen bewirkt die Füllkurve ein Absenken der Unterstempel unmittelbar vor der Füllstation, so dass die Matrizen beim Passieren der Fill-O-Matik mit dem Tablettiergut befüllt werden. Bei Verwendung einer Presskammerbeschichtungsanlage muss das Absenken der Unterstempel unmittelbar nach dem Ausstoßen der Tabletten erfolgen, damit die gesamte Presskammer beim Vorbeilaufen an der Sprühdüse mit dem Schmiermittel-Luft-Gemisch besprüht wird. Der Einbau einer speziellen Stearatfüllkurve führt zu einem vorzeitigen Niederziehen der Unterstempel. Der beim Absenken entstehende Sogeffekt erzeugt in der Matrizenbohrung eine Art Wirbelkammereffekt, der durch das Absaugen von dem überschüssigen Magnesiumstearat verstärkt wird. Auf diese Weise erhält man eine sehr geringe Beschichtung der Matrizenwand und der Stempelpressflächen mit dem Schmiermittel.

Bei dem Vergleich von Magnesiumstearat und Natriumstearylformarat als Schmiermittel zur externen Schmierung wurde Druckluft für Atemgeräte verwendet. Die verdichtete Luft, die nahezu keine Luftfeuchtigkeit enthält, sollte bei allen Versuchen gleiche Bedingungen gewährleisten. Wetterbedingte Schwankungen, die beim Einsatz hauseigener Druckluft unumgänglich sind, sollten minimiert werden. Sowohl

bei dem Einsatz der hauseigenen Druckluft als auch bei Benutzung der Druckluft für Atemgeräte betrug der Druck 6 bar.

Der Grund für den Wechsel auf vorkonditionierte Luft aus Druckgasflaschen war die Feststellung, dass bei der Gehaltsbestimmung von Magnesiumstearat in Tabletten, die an verschiedenen Tagen produziert wurden, Schwankungen im Startwert zu beobachten sind. Der Abbildung 3-8 ist zu entnehmen, dass die Startwerte eine Differenz von 0,018 % aufweisen. Der unterschiedliche Verlauf der beiden Kurven kann folgendermaßen erklärt werden. Ohne zusätzliche Absaugung kommt es innerhalb der ersten 15 Minuten zu einer Anreicherung des Magnesiumstearates in der Fill-O-Matik. Im weiteren Verlauf nimmt der Gehalt an Magnesiumstearat in den Tabletten bei konstanter Sprührate in Form einer Sättigungskurve zu, da sich ein Gleichgewicht zwischen Abnahme und Zunahme des Metallsalzes im Füllschuh einstellt. Das Absaugen der Rotorrinne nach jedem Probenzug verhindert ein Ansteigen der Schmiermittelkonzentration in den Tabletten im Laufe der Zeit, da die von Jahn (2005) beschriebene Anreicherung des Schmiermittels in der Fill-O-Matik verhindert wird.



**Abbildung 3-8:** Magnesiumstearatkonzentration pro Tablette [%] in Abhängigkeit der Pressdauer ohne und mit zusätzlicher Absaugung

#### **3.4.1 Presskammerbeschichtungsanlage I (PKB I)**

Presskammerbeschichtungsanlage I zur externen Schmierung  
FETTE Compacting, Schwarzenbek, Deutschland

#### **3.4.2 Presskammerbeschichtungsanlage II (PKB II)**

Presskammerbeschichtungsanlage II zur externen Schmierung  
FETTE Compacting, Schwarzenbek, Deutschland

Kooperation mit der Firma K-Tron

K10SU, Einzelregler, Waage: K SFS-24, Typ: 24/9, Nr.: 034002/372874

K-Tron, Niederlenz, Schweiz

#### **3.4.3 Clean-Air-Bloc CAB/S – 1.200 V**

Kompaktentstaubungsanlage ausgerüstet mit einem HOSCH-Filter nach DIN EN 779  
KLE Industrieanlage GmbH, Marbach, Deutschland  
Vertrieb über FETTE Compacting, Schwarzenbek, Deutschland

#### **3.4.4 Druckluft für Atemgeräte**

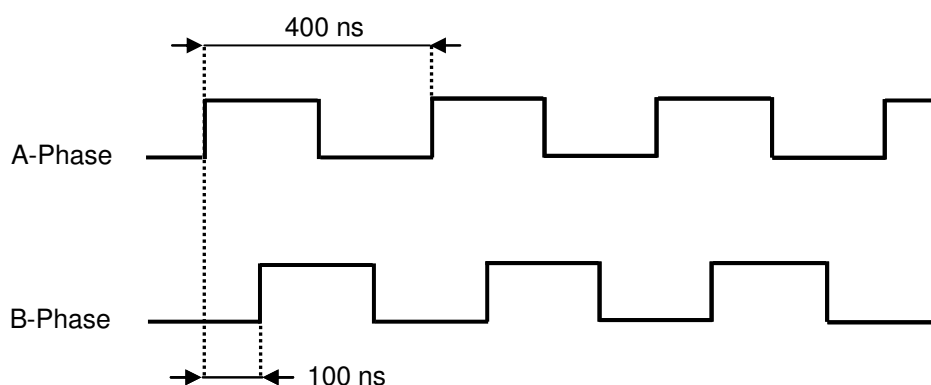
Druckluft für Atemgeräte, UN 1002 Luft, verdichtet, 2.2  
Praxair Industriegase GmbH, Düsseldorf, Deutschland



### 3.5 Inkrementale Wegtaster

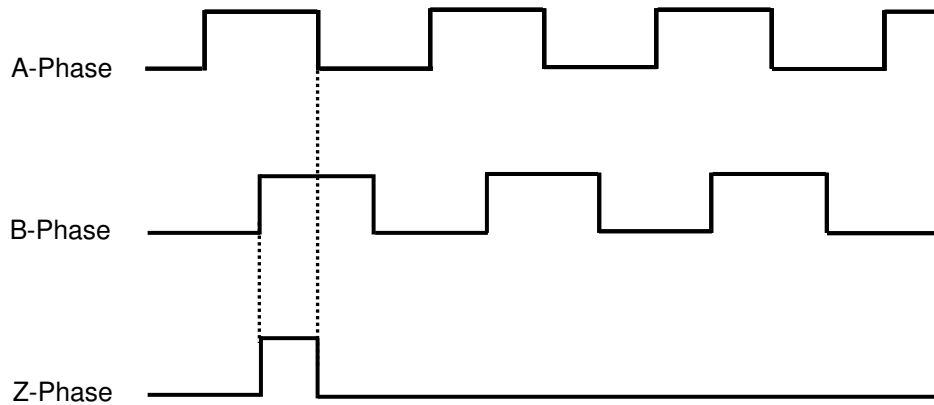
Inkrementale Wegtaster messen nicht den Weg selbst, sondern eine relative Wegdifferenz zwischen zwei Punkten, um die bei einer Bewegung der Abstand zunimmt (inkrementell) oder abnimmt (dekrementell). Eine Zähschaltung addiert diese schrittweise Erhöhung bzw. Verminderung auf und bildet so den absoluten Wegwert.

Bei dem verwendeten inkrementalen Wegtaster mit magnetischer Abtastung besteht die Maßverkörperung aus einem hartmagnetischen Träger, das auf einen ferromagnetischen Stab mit einem Durchmesser von 2 mm als magnetisches Wechselfeld mit Sinuscharakteristik aufgebracht ist (Francke, 2008). Die Inkrementalsensoren im Sensorkopf tasten die magnetischen Perioden ab (Balluff, 2007). In der Auswertelektronik des Wegtasters, der sogenannten Interpolationsbox, werden die dem Rechnungsbetrag entsprechenden sinusförmigen Ausgangssignale interpoliert und als digitale Impulse mit einer Teilung von 0,5  $\mu\text{m}$  ausgegeben (Francke, 2008). Die beiden digitalen Impulse A und B sind um  $90^\circ$  phasenversetzt, wobei das Vorzeichen der Phasenverschiebung von der Bewegungsrichtung des Sensors abhängt. Jeder Flankenwechsel von A oder B wird durch den Periodenzähler als ein Zählschritt registriert. Bei voreilendem Signal A nimmt der Zählerstand zu, während er bei voreilendem Signal B abnimmt (Balluff, 2007; Abbildung 3-9).



**Abbildung 3-9:** Ausgangssignal eines Zweikanal-Inkrementalwegtasters. A-Phase und B-Phase stellen die um  $90^\circ$  verschobenen Ausgangssignale bei maximaler Ansprechgeschwindigkeit dar (Sony Manufacturing Systems Corporation, 2005)

Für eine Referenzpunktermittlung ist ein Nullimpuls (Z-Phase) notwendig, der zu Beginn jeder Messung angefahren werden muss (Abbildung 3-10).



**Abbildung 3-10:** Ausgangssignal eines Zweikanal-Inkrementalwegtasters. Der Bezugspunkt ist der synchronisierte Bezugspunkt, der sich auf H-Niveau befindet, wenn sich A-Phase und B-Phase auf H-Niveau befinden (Sony Manufacturing Systems Corporation, 2005)

Die technischen Daten der verwendeten Wegtaster sowie die Einzelheiten zum Einbau der Wegtaster, der Kabelaufwicklung und der Versuchsdurchführung werden im Kapitel 4.4 ausführlich beschrieben.

### 3.5.1 Inkrementale Wegtaster 8738-DK812R5

Inkrementale Wegtaster DK-Serie, 8738–DK812R5

Seriennummer: 100220, 100271, 100272 , 100382

Sony Manufacturing Systems Corporation, Kuki-shi, Saitama, Japan

Vertrieb über Burster Präzisionstechnik GmbH, Gernsbach, Deutschland

## 3.6 Dichte

### 3.6.1 Partikeldichte

Die Bestimmung der Partikeldichte der eingesetzten Substanzen erfolgte mit dem Heliumvergleichspyknometer. Bei dieser Methode wird das vom Feststoff eingenommene Volumen unter Berücksichtigung von offenen Kanal- und Sackporen mit einem Durchmesser bis 0,1 nm erfasst. Im Gegensatz dazu bleiben die geschlossenen Hohlporen unberücksichtigt (Francke, 2008). Dem Messprinzip liegt das Boyle-Mariotte'sche Gesetz zugrunde, nach dem das Produkt aus Gasvolumen und Gasdruck für eine definierte Gasmenge bei isothermen Prozessen eine konstante Größe darstellt.

Das Gasvergleichspyknometer besteht aus einer Probenzelle mit dem Leervolumen ( $V_C$ ) und einer Referenzzelle ( $V_A$ ), die miteinander über ein Ventil verbunden sind. Die Kalibrierung von  $V_C$  und  $V_A$  erfolgte mit Kugeln aus rostfreiem, polierten Stahl, deren Volumen bekannt ist. Bei konstanter Temperatur wird nach dem Einbringen der zu vermessenden Probe in die Probenzelle in der Referenzzelle eine Volumenänderung des Heliumgases registriert. Die Partikeldichte ( $\rho_a$ ,  $\text{g} \cdot \text{cm}^{-3}$ ) der Substanz kann demnach aus der gemessenen Volumenänderung ( $V$ ) und der Masse ( $m$ ) nach folgender Formel berechnet werden:

$$\rho_a = \frac{m}{V} \quad \text{Gl. 3-1}$$

Die Proben wurden zu Beginn der Messung mit Helium entgast um exakte Ergebnisse zu bekommen. Bei den durchgeführten Messungen wurde im „Pulse-Modus“ gespült, der eine aus 20 Zyklen bestehende Druckerhöhung mit anschließender Entspannung beinhaltet. Eine Messung bestand aus maximal 20 Messungen, deren letzte drei Messungen zur Ermittlung des Mittelwertes herangezogen wurden, wenn die erhaltene Abweichung  $\leq 0,005 \%$  betrug.

### 3.6.1.1 Ultrapycnometer 1000 T

Heliumvergleichspyknometer, Seriennummer: 12200091302

Quantachrome GmbH, Odelzhausen, Deutschland

### 3.6.2 Scheinbare Dichte

In der Praxis kann die scheinbare Dichte sowohl während (in-die-Methode, under pressure) als auch nach der Tablettierung (out-of-die-Methode, zero pressure) bestimmt werden.

Bei der out-of-die-Methode wird die Tablette nach dem Ausstoß aus der Matrize vermessen und die scheinbare Dichte berechnet. Bei dieser Methode wird der irreversible Verformungsanteil erfasst, während die reversible elastische Veränderung unberücksichtigt bleibt.

Bei der in-die-Methode wird aus der Höhe der Pulversäule beim Tablettiervorgang die scheinbare Dichte bestimmt. In der vorliegenden Arbeit wurde die Stempelposition mittels inkrementaler Wegtaster erfasst, um die scheinbare Dichte in Abhängigkeit des verwendeten Pressdruckes der Tablettenpresse zu ermitteln. Bei diesem Verfahren wird die irreversible Verformung als auch die elastische Rückdehnung (Duberg, 1986) erfasst.

Die scheinbare Dichte, die zur Berechnung der relativen Dichte benötigt wird, wurde nach folgender Gleichung berechnet:

$$\rho_s = \frac{m}{\pi \cdot r^2 \cdot h} \quad \text{Gl. 3-2}$$

$\rho_s$  = scheinbare Dichte [ $\text{g} \cdot \text{cm}^{-3}$ ]

$m$  = Tablettenmasse [g]

$r$  = Tablettenradius [cm]

$h$  = Steghöhe der Tablette [cm]

### 3.6.3 Relative Dichte

Die relative Dichte ist der Quotient aus der scheinbaren und der Kristalldichte:

$$\rho = \frac{\rho_s}{\rho_w} \quad \text{Gl. 3-3}$$

$\rho$  = relative Dichte

$\rho_s$  = scheinbare Dichte [ $\text{g} \cdot \text{cm}^{-3}$ ]

$\rho_w$  = Kristalldichte [ $\text{g} \cdot \text{cm}^{-3}$ ]

In der Literatur werden die relative Dichte und die Porosität häufig synonym verwendet. Der Zusammenhang ist der Gleichung zu entnehmen:

$$\varepsilon = 1 - \frac{\rho_s}{\rho_a} = 1 - \rho_r \quad \text{Gl. 3-4}$$

$\varepsilon$  = Porosität

$\rho_s$  = scheinbare Dichte [ $\text{g} \cdot \text{cm}^{-3}$ ]

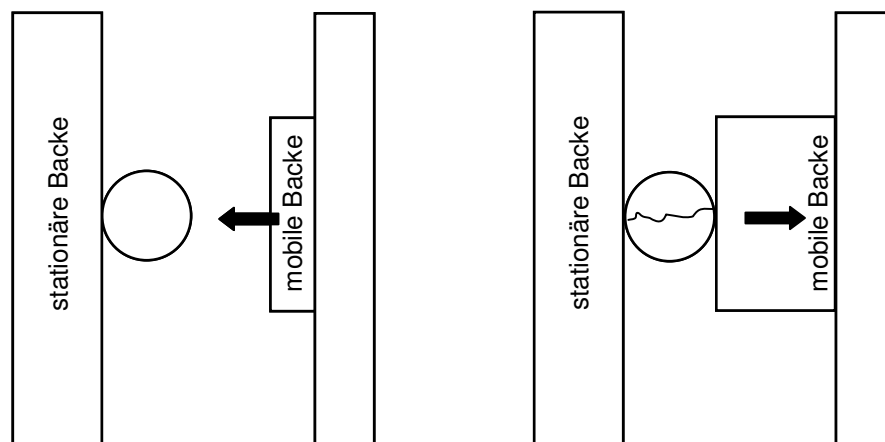
$\rho_a$  = Partikeldichte [ $\text{g} \cdot \text{cm}^{-3}$ ]

$\rho_r$  = relative Dichte

Die Porosität von Tabletten steht in direktem Zusammenhang mit den Anforderungen des Europäischen Arzneibuches. Die Porosität beeinflusst die mechanische Festigkeit, den Zerfall und die Auflösungsgeschwindigkeit von Tabletten und stellt somit ein wichtiges Herstellungskriterium dar.

### 3.7 Charakterisierung der Tabletten

Masse, Höhe, Durchmesser und Bruchfestigkeit der Tabletten wurden mit dem Multichек Turbo III (Erweka GmbH, Heusenstamm) standardmäßig 24 Stunden nach dem Verpressen bestimmt, um die Veränderung der Tabletten infolge elastischer Rückdehnung zu berücksichtigen (Francke, 2008). Bei dem Tablettenkombinationstester bewegt sich die mobile Bruchbacke mit konstanter Geschwindigkeit auf die stationäre Backe zu (Abbildung 3-11).



**Abbildung 3-11:** Schematische Darstellung zur Bestimmung der diametralen Bruchfestigkeit

Die erhaltene diametrale, formatabhängige Bruchfestigkeit wurde in die Tensile Strength nach Fell (1970), die die Höhe und den Durchmesser der Tabletten als Angriffsfläche der Kraft berücksichtigt, umgerechnet.

$$TS = \frac{2 \cdot F}{\pi \cdot a \cdot d} \quad \text{Gl. 3-5}$$

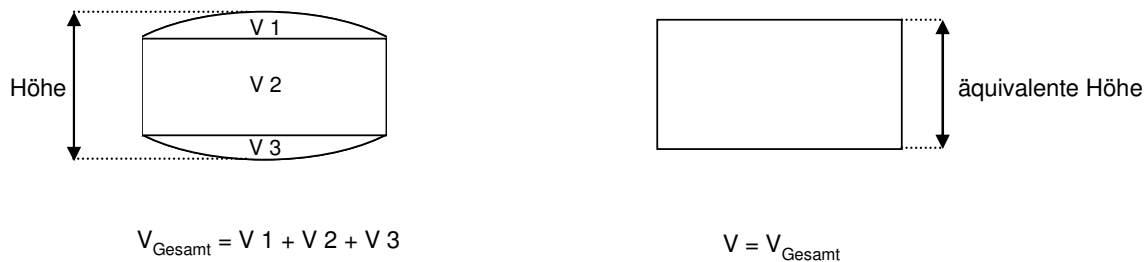
TS = Tensile Strength [ $\text{N} \cdot \text{mm}^{-2}$ ]

F = Bruchfestigkeit [N]

a = Tablettenhöhe [mm]

d = Tablettendurchmesser [mm]

Die Gleichung zur Berechnung der formatunabhängigen Tensile Strength gilt allerdings nicht für gewölbte Tabletten. Anstelle der gemessenen Höhe der gewölbten Tabletten wurde die berechnete äquivalente Höhe einer biplanen Tablette mit gleichem Volumen in die Formel eingesetzt (Abbildung 3-12).



**Abbildung 3-12:** Gewölbte Tablette mit dem aus  $V_1$ ,  $V_2$  und  $V_3$  bestehenden Gesamtvolumen ( $V_{\text{Gesamt}}$ ) und der daraus resultierenden biplanen Tablette mit dem gleichen Volumen ( $V$ ) und der entsprechenden äquivalenten Höhe.

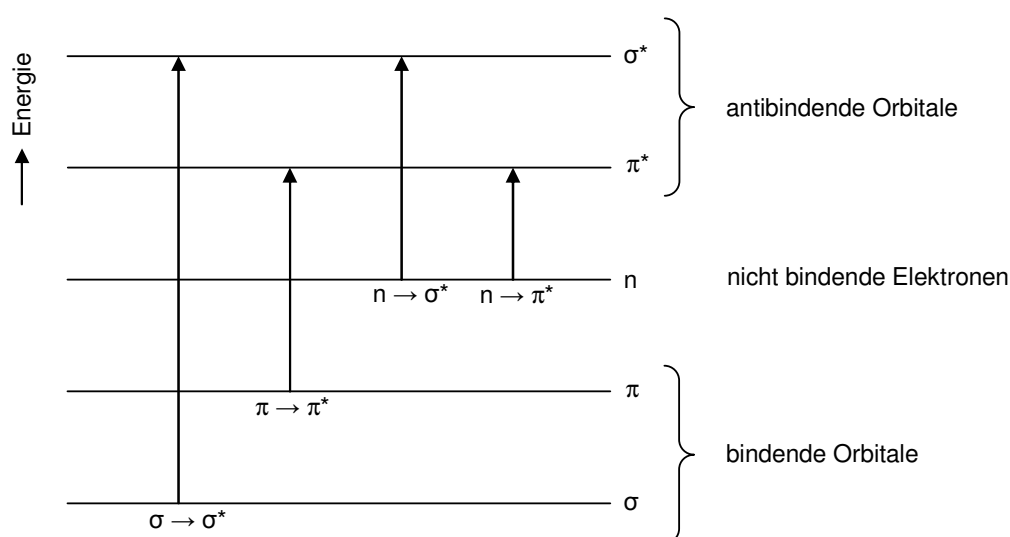
### 3.7.1 Multicheck Turbo III

Tablettenkombinationstester Multicheck Turbo III, Nummer: 1113326.0518

Erweka GmbH, Heusenstamm, Deutschland

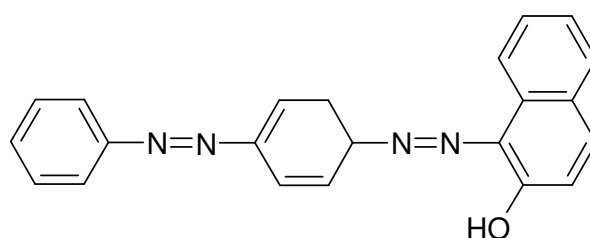
### 3.8 Photometrie

Die Energie des sichtbaren und ultravioletten Lichtes wird von Molekülen mit chromophoren Gruppen teilweise absorbiert. Dabei werden  $\pi$ - und n-Elektronen angeregt, so dass ein Übergang von Elektronen aus einem bindenden  $\pi$ -Orbital in das antibindende  $\pi^*$ -Orbital oder aus einem nichtbindenden n-Orbital in antibindende  $\pi^*$ - und  $\sigma^*$ -Orbitale stattfinden kann (Abbildung 3-13). Bei dem Vorgang kommt es zu einem Übergang vom „highest occupied molecular orbital“ (HOMO) zum „lowest occupied molecular orbital“ (LUMO).



**Abbildung 3-13:** Elektronenübergang bei der Anregung von  $\sigma$ -,  $\pi$ - und n-Elektronen

In der vorliegenden Arbeit wurde die UV-VIS-Spektroskopie zur Gehaltsbestimmung von Sudan-III-Rot in Tabletten herangezogen. Der Vorteil der gewählten Methode liegt in der niedrigen Nachweisgrenze. Das chromophore System des eingesetzten Farbstoffes Sudan-III-Rot ist in Abbildung 3-14 dargestellt.



**Abbildung 3-14:** Formel des eingesetzten Farbstoffes Sudan-III-Rot



Bei Sudan-III-Rot spielen zwei Arten von Valenzelektronen eine Rolle:

- $\pi$ -Elektronen der Doppelbindungen
- nichtbindende n-Elektronen von Stickstoffatomen

Wird eine Lösung von monochromatischem Licht durchstrahlt, verringert sich die Intensität  $I_0$  des eingestrahnten Lichtes zu  $I$ . Die Differenz  $I_0 - I$  wurde von der Lösung absorbiert. Die Absorption wird definiert als dekadischer Logarithmus des Intensitätsverhältnisses von eingestrahlt zu durchgelassenem Licht. Nach dem Lambert-Beerschen Gesetz ist die Absorption proportional zur Konzentration absorbierender Moleküle:

$$A = \log \left[ \frac{I_0}{I} \right] = \epsilon \cdot c \cdot d \quad \text{Gl. 3-6}$$

$A$  = Absorption

$I_0$  = Intensität des eintretenden Lichtstrahls

$I$  = Intensität des austretenden Lichtstrahls

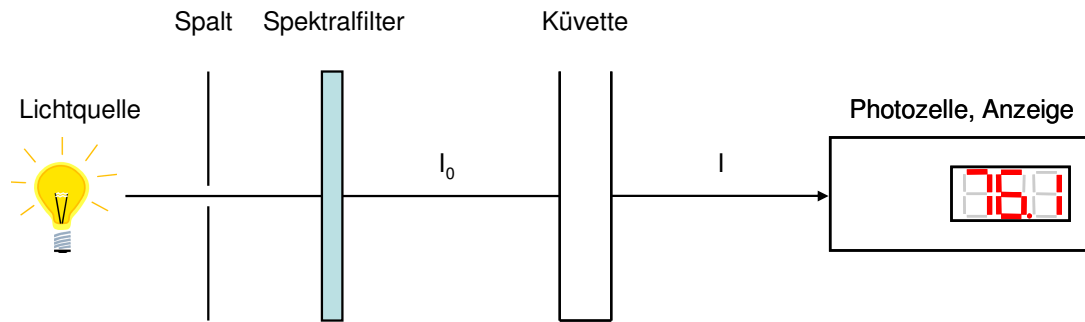
$\epsilon$  = molarer dekadischer Absorptionskoeffizient [ $l \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{l}^{-1}$ ]

$c$  = Konzentration [ $\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$ ]

$d$  = Schichtdicke der Küvette [cm]

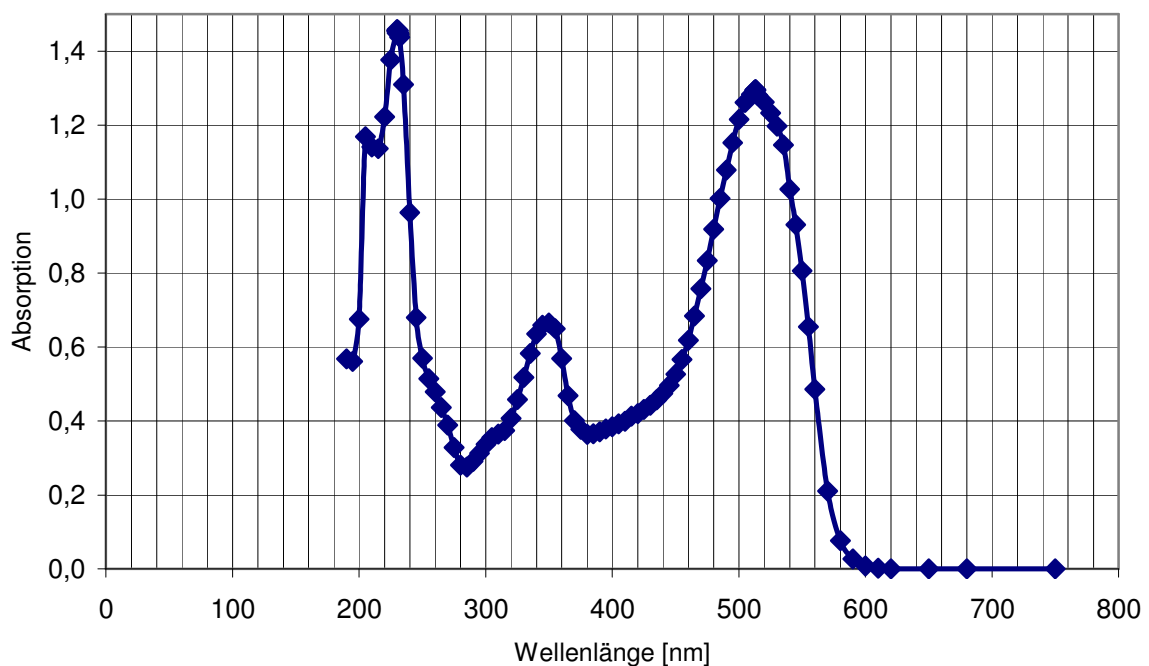
Der molare Absorptionskoeffizient  $\epsilon$  ist bei gegebener Wellenlänge und Lösungsmittel eine Stoffkonstante und entspricht der Absorption einer 1 molaren Lösung bei der Schichtdicke von 1 cm. Bei bekanntem Absorptionskoeffizienten kann aus der Schichtdicke und der Absorption die Konzentration der zu vermessenden Lösung berechnet werden.

Die Tabletten wurden mit Hilfe eines Einstrahlphotometers (Abbildung 3-15) auf ihren Gehalt an Sudan-III-Rot untersucht.



**Abbildung 3-15:** Schematische Darstellung eines Einstrahlphotometers

Für die Kalibriergerade wurden ausgehend von einer Stammlösung fünf weitere Verdünnungen hergestellt, die bei der Wellenlänge des vorher bestimmten Absorptionsmaximums (Abbildung 3-16) vermessen wurden.



**Abbildung 3-16:** Absorptionsmaximum von Sudan-III-Rot in dem verwendeten Lösungsmittel, bestehend aus 60 % (m/m) 2 N Salzsäure, 20 % (m/m) Ethanol und 20 % (m/m) n-Butanol

Die zu analysierenden Tabletten wurden in je 50 ml Lösungsmittel, bestehend aus 60 % (m/m) 2 N Salzsäure, 20 % (m/m) Ethanol und 20 % (m/m) n-Butanol gelöst. Nach 15 Minuten im Ultraschallbad blieb von den Tabletten ein weißer, gallertartiger, leicht aufschüttelbarer Rückstand zurück, der vor dem Vermessen abzentrifugiert wurde. Nach dem Nullabgleich mit dem verwendeten Lösungsmittelgemisch wurden die Proben bei 513 nm photometrisch vermessen. Die gemessenen Absorptionen der Lösungen lagen alle im linearen Bereich der Kalibrierung sowie im Gültigkeitsbereich des Lambert-Beerschen Gesetzes.

### **3.8.1 UV-Meter Shimadzu**

UV-mini 240, Seriennummer: 10933981047-SM

Shimadzu Deutschland GmbH, Duisburg, Deutschland

## **3.9 Charakterisierung der Schmiermittel**

### **3.9.1 Rasterelektronenmikroskopie**

Rasterelektronische Aufnahmen wurden in dieser Arbeit aufgenommen, um Aussagen über die Morphologie und die Teilchengröße der verwendeten Schmiermittel zu bekommen.

Bei der Rasterelektronenmikroskopie wird die zu untersuchende Oberfläche von einem scharf fokussierten Elektronenstrahl rasterartig abgetastet. Die Elektronen werden in einer Elektronensäule beschleunigt und mit magnetischen Linsen gebündelt. Der entstehende Primärelektronenstrahl wird über die Oberfläche der Substanz, die mit einer dünnen Goldschicht überzogen ist, geführt. Durch Wechselwirkung der Primärelektronen mit der Leitschicht entstehen Sekundärelektronen. Sekundärelektronen liefern topographische Informationen und sind für ein gutes Auflösungsvermögen verantwortlich. Probenbereiche, die dem Szintillationsdetektor zugewandt sind, senden starke Signale aus und erscheinen im Bild hell. Abgewandte Flächen führen zu niedrigen Signalen und erscheinen dunkler.

#### **3.9.1.1 Rasterelektronenmikroskop S-2460N**

Rasterelektronenmikroskop S-2460N

Nissei Sangyo GmbH, Ratingen, Deutschland

### **3.9.2 Röntgendiffraktometrie**

Die Kristallstruktur der verwendeten Schmiermittel wurde röntgendiffraktometrisch untersucht.

Röntgenstrahlen sind elektromagnetische Wellen hoher Energie, die in einer Röntgenröhre erzeugt werden. Die an einer Glühkathode erzeugten Elektronen werden emittiert und durch eine angelegte Hochspannung beschleunigt. Beim Aufprall auf die Anode werden die Elektronen abgebremst und die kinetische Energie wird in Wärme (99 %) und elektromagnetische Strahlung (1 %) umgewandelt. Der Röntgendiffraktometrie liegt zugrunde, dass monochromatische Röntgenstrahlen

beim Auftreffen auf Kristalle reflektieren und Interferenzen auftreten. Die Bragg'sche Reflexionsbedingung beschreibt die Beziehung des Winkels des einfallenden zum ausfallenden Röntgenstrahl in Abhängigkeit von der Wellenlänge und den Netzebenen.

$$n \cdot \lambda = 2 \cdot d \cdot \sin \theta$$

**Gl. 3-7**

$n$  = Beugungsordnung

$\lambda$  = Wellenlänge des monochromatischen Röntgenstrahls

$d$  = Abstand der benachbarten Netzebene im Kristall

$\theta$  = Winkel zwischen Primärstrahl und gebeugtem Strahl

In Röntgendiffraktogrammen wird der Winkel  $2\theta$  (doppelter Beugungswinkel) gegen die Intensität der Strahlung aufgetragen. Amorphe Feststoffe ergeben breite Peaks (Halo), kristalline Formen zeigen spitze, hohe Peaks.

Die Präparation der Proben erfolgte mit der „backloading technique“, um Vorzugsorientierung (Fix, 2004) zu vermeiden. Das Pulver wurde rückseitig in einen Strahlring definierten Durchmessers eingebracht, der dann an der Trägerplatte fixiert wird. Die erhaltene Probenoberfläche war plan und eben, um zu gewährleisten, dass die Fokussierungsbedingungen eingehalten werden. Zudem sollen unter diesen Bedingungen Peakverschiebungen und Intensitätsänderungen vermieden werden.

### 3.9.2.1 X'Pert Pro

X'Pert Pro, Philips Analytical B.V., Almelo, The Netherlands

- X'Pert Data Collector, Version 2. OC, PANalytical B.V., Almelo, The Netherlands
- X'Pert High Score, Version 1. OC, PANalytical B.V., Almelo, The Netherlands

### 3.9.3 Thermoanalytische Untersuchungen

Die thermische Analyse umfasst eine Gruppe von Techniken, bei denen eine physikalische Eigenschaft einer Substanz und/oder ihrer Reaktionsprodukte als eine Funktion der Temperatur gemessen wird, während die Substanz einem gesteuerten Temperaturprogramm unterworfen ist (Mackenzie, 1979).

In dieser Arbeit wurden die Thermogravimetrie und die dynamische Differentialkalorimetrie eingesetzt, um Rückschlüsse auf den Bindungstyp des Wassers bei den verwendeten Schmiermitteln zu erhalten. Mit Erhöhung der Temperatur erfolgt eine stufenweise Abgabe des Wassers, bei der zunächst das oberflächlich adsorbierte Wasser und im nächsten Schritt das stöchiometrisch gebundene Kristallwasser erfasst wird.

#### 3.9.3.1 Thermogravimetrie

Die Massenänderung einer festen Probe wird in Abhängigkeit von der Temperatur beobachtet. Die Substanz wird in einem Tiegel aus feuerfestem, inerten Material in einem Ofen erhitzt. Der Probenhalter ist mit einer Analysenwaage verbunden, so dass Massenänderungen während des Heizvorganges registriert werden können. Der Probenraum wird während der Analyse mit einem Gas zur Erzeugung einer inerten Atmosphäre gespült.

**Tabelle 3-1:** Bedingungen der TG-Untersuchungen

Parameter	Einstellung
Temperatur	30-150 °C
Aufheizrate	5 K/min
Probengefäß	Platintiegel
Einwaage	± 1 mg
Spülgas	Stickstoff (10 ml/min)

##### 3.9.3.1.1 Thermogravimetric Analyzer TGA 7

Thermogravimetric Analyzer TGA 7, Perkin Elmer, Norwalk, U.S.A.

### 3.9.3.2 Dynamische Differentialkalorimetrie

Die dynamische Differenzkalorimetrie ist eine Methode bei der die Wärmeenergie gemessen wird, die bei der physikalischen oder chemischen Veränderung einer Substanz aufgebracht werden muss oder frei wird. Das Verdampfen von oberflächlich adsorbiertem Wasser und Kristallwasser oder Schmelzprozesse gehören zu den energieverbrauchenden Prozessen, die endotherme Signale liefern. Zersetzungsreaktionen und Kristallisationen führen zu exothermen Signalen.

Probe und Referenz werden in verschiedenen Öfen unter Stickstoffatmosphäre einem festgelegten Temperaturprogramm mit konstanten Heizraten unterzogen. Zu keinem Zeitpunkt der Analyse ist zwischen Probe und Referenz eine Temperaturdifferenz messbar. Mit Beginn der Probenumwandlung muss der Probe mehr oder weniger Energie zugeführt werden, damit kein Temperaturunterschied zur Referenz auftritt. Um den Wasseraustritt aus den untersuchten Schmiermitteln zu gewährleisten, wurden „Pans with Wholes“ mit einem Fassungsvermögen von 50 µl eingesetzt.

**Tabelle 3-2:** Bedingungen der DSC-Untersuchungen

Parameter	Einstellung
Temperatur	30-150 °C
Aufheizrate	10 K/min
Probengefäß	Aluminiumschlitztiegel (50 µl)
Referenz	leerer Aluminiumschlitztiegel (50 µl)
Einwaage	± 5 mg
Spülgas	Stickstoff (20 ml/min)

#### 3.9.3.2.1 Differential Scanning Calorimeter Pyris 1

Differential Scanning Calorimeter Pyris 1, Perkin Elmer, Norwalk, U.S.A.

### 3.9.3.3 Spezifische Oberfläche

Die spezifische Oberfläche der Schmiermittel wurde nach der Methode von Brunauer, Emmett und Teller (Brunauer, 1938) bestimmt. Der Zusammenhang zwischen dem Gasdruck und der reversiblen Bindung von Gasmolekülen an die Oberfläche von Feststoffen durch van-der-Vaals-Kräfte ist der BET-Gleichung zu entnehmen:

$$\frac{p}{V \cdot (p_0 - p)} = \frac{1}{V_m \cdot C} + \frac{(C - 1) \cdot p}{V_m \cdot C \cdot p_0} \quad \text{Gl. 3-8}$$

$p$  = Druck des Adsorbats

$p_0$  = Sättigungsdampfdruck des Adsorbats

$V$  = Volumen des adsorbierten Gases pro Gramm Pulver

$V_m$  = Gasvolumen, das einer monomolekularen Adsorptionsschicht pro Masseneinheit des Adsorbens entspricht

$C$  = BET-Konstante

Zwischen Adsorption und Desorption stellt sich ein dynamisches Gleichgewicht ein, wobei die adsorbierte Gasmenge bei isothermen Bedingungen eine Funktion des Druckes darstellt. Über die Auswertung der Isotherme wird das Gasvolumen einer monomolekularen Adsorptionsschicht ( $V_m$ ) des Adsorbats ermittelt. Durch Multiplikation von  $V_m$  mit der Avogadro-Konstanten ( $N_A$ ) und dem Platzbedarf ( $\vartheta$ ), den ein Gasmolekül auf der Oberfläche einnimmt, sowie der Kenntnis von Probenmasse ( $m_p$ ) und molarem Volumen des Adsorbats ( $V_{mol}$ ) kann die spezifische Oberfläche berechnet werden.



$$O_s = \frac{\vartheta \cdot N_A \cdot V_m}{m_p \cdot V_{\text{mol}}}$$

Gl. 3-9

$O_s$  = spezifische BET-Oberfläche [ $\text{m}^2/\text{g}$ ]

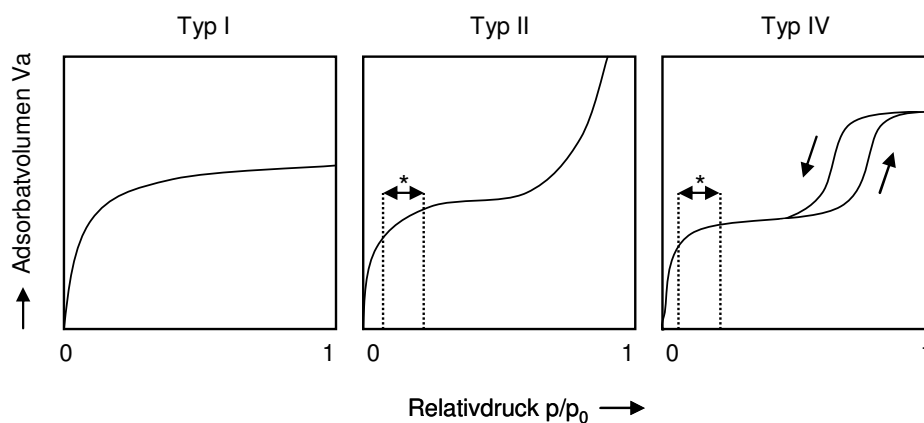
$\vartheta$  = Platzbedarf des Adsorbats

$N_A$  = Avogadro-Konstante

$V_m$  = molare Volumen des kondensierten Gases

$V_M$  = Volumen des adsorbierten Gases für eine monomolekulare Schicht

Gasadsorptionsisotherme treten in unterschiedlichen Formen auf. Gasadsorptionsisotherme vom Typ I, II und IV, bei denen eine adsorbierte Monoschicht erkennbar ist, können zur Bestimmung der spezifischen Oberfläche genutzt werden (Abbildung 3-17).



**Abbildung 3-17:** Gasadsorptionsisotherme der Typen I, II und IV (Kommentar zum Europäischen Arzneibuch 5.1, 2006)

\* Anwendungsbereich für Gasadsorption nach der BET-Methode

Typ I ist charakteristisch für Substanzen mit Mikroporen, deren Porenradius kleiner 1 nm ist. Die Typ I-Isotherme bezeichnet man auch als Langmuir-

Adsorptionsisotherme, da selbst bei Sättigungsdampfdruck maximal eine Monolage auf der Oberfläche adsorbiert wird. Typ II stellt eine typische Gasadsorptionsisotherme für nicht poröse Feststoffe dar. Der Wendepunkt der sigmoiden Kurve repräsentiert die adsorbierte Monoschicht. Im linear ansteigenden Teil erfolgt keine weitere Adsorption. Anschließend erfolgt die Adsorption weiterer Gasschichten in Form von Multilagen. Bei mesoporösen Substanzen ist zwischen dem Adsorption- und dem Desorptionsvorgang eine Hysterese erkennbar. Bei niedrigen Partialdrücken folgt der Kurvenverlauf Typ II und kann nach der BET-Theorie beschrieben werden, während das Füllen der Mesoporen ( $1\text{ nm} < \text{Porenradius} < 25\text{ nm}$ ) mit dem Adsorbat nach dem Kapillarkondensationsmodell erfolgt.

Die Proben werden vor der Messung unter leichter Wärmezufuhr mit reinem Stickstoff begast, um die Proben von den Resten adsorbierter Gase und von Feuchtigkeit zu befreien. Das mit einer stickstoffhaltigen Edelgas Mischung gefüllte Messrohr wird in das Gerät eingebracht und die Probentemperatur auf die von flüssigem Stickstoff ( $-196\text{ °C}$ ) heruntergekühlt. Zur Aufnahme der Desorptionsisotherme wird das Messrohr aus der Kühlfalle entnommen und sukzessiv erwärmt. Die Messung erfolgt bei drei unterschiedlichen Drücken. Nach dem Ausgasen wird das Gewicht der Probenzelle mit der Probenmenge auf der Analysenwaage bestimmt.

#### **3.9.3.3.1 Quantasorb**

Gasadsorptionsgerät, Quantasorb Typ OS-18, Seriennummer: OS92011701

Quantachrom GmbH, Odelzhausen, Deutschland

### 3.10 Bestimmung der Schmiermittelkonzentration

Die Magnesiumstearatkonzentration der Tabletten wurde mittels Atomabsorptionsspektroskopie bestimmt.

#### 3.10.1 Atomabsorptionsspektroskopie

Die Atomabsorptionsspektroskopie nutzt den Effekt, dass Atome ein für ihr Element charakteristisches Linienspektrum aussenden. Elektronen befinden sich normalerweise im Grundzustand auf der Bahn mit der niedrigsten Energie. Unter Energieaufnahme kann das Elektron auf eine Bahn mit höherem Energieniveau gehoben werden. Wenn das Elektron von der höheren, energiereichen, äußeren Schale (E<sub>2</sub>) wieder auf seine ursprüngliche energieärmere innere Bahn (E<sub>1</sub>) zurückfällt, dann sendet es eine elektromagnetische Welle aus, deren Frequenz und Energie umso höher ist, je größer die Energiedifferenz zwischen den Bahnen ist. Die Energiedifferenz ( $\Delta E$ ) zwischen diesen Bahnen hat für das jeweilige Element charakteristische Werte, die vom Aufbau der Atomschale dieses Elementes abhängt.

$$\Delta E = E_1 - E_2 = h \cdot \nu = \frac{h \cdot c}{\lambda} \quad \text{Gl. 3-10}$$

$\Delta E$  = Energiedifferenz

$h$  = Proportionalitätsfaktor

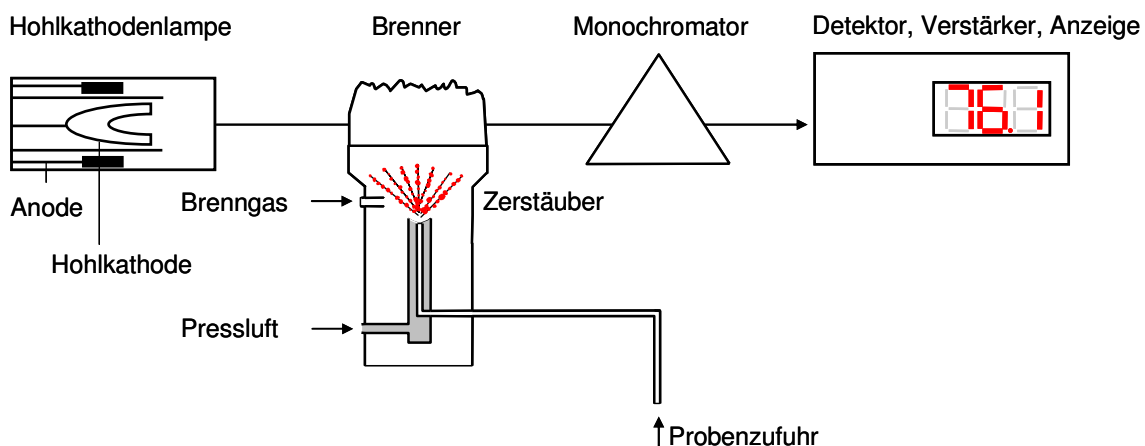
$\nu$  = Frequenz

$c$  = Konzentration

$\lambda$  = Wellenlänge

Als Lichtquelle fungiert eine Magnesiumhohlkathodenlampe. Sie besteht aus einer Wolframanode und einer zylindrischen Kathode, die sich in einer unter geringem Druck mit Edelgas gefüllten Glasröhre befinden. Durch Anlegen einer Spannung wird das Inertgas ionisiert und die erzeugten Gasionen nehmen kinetische Energie auf, so

dass sie Magnesiumatome aus der Kathodenoberfläche herausschlagen werden können und eine Atomwolke bilden (Sputtern). Kehren die Atome wieder in ihren Grundzustand zurück, emittieren sie überschüssige Energie in Form von Licht (Emissionsspektrum), das die gewünschte Anregungslinie enthält. Die Probelösung wird mittels Pressluft zerstäubt. Der Gasfluss transportiert den Nebel aus fein verteilten Tröpfchen in die Luft-Acetylen-Flamme, in der bei 2100-2400 °C (Skoog, 1996) die Atomisierung stattfindet (Flammenatomisierung). Hinter der Atomisierungseinheit befindet sich der Monochromator. Wie vom Hersteller empfohlen, wurde zur Gehaltsbestimmung von Magnesium eine Spaltbreite von 0,5 mm und eine Wellenlänge von 285,2 nm eingestellt (Varian, 1989). In dem Detektor wird ein der verbleibenden Strahlungsintensität proportionales elektrisches Signal erzeugt. Die Nachweisgrenze von Magnesium liegt bei 0,1 ng/ml (Fassel, 1974).



**Abbildung 3-18:** Schematische Darstellung eines Atomabsorptionsspektrophotometers (modifiziert nach Atomspektroskopische Analysenmethoden, 2007)

Bei der externen Schmierung mittels PKB wurde der Magnesiumstearatgehalt der Tabletten mit Hilfe eines Einstrahl-Atomabsorptionsspektrophotometers bestimmt. Die zu analysierenden Tabletten wurden in je 50 ml Lösungsmittel, bestehend aus 60 % (m/m) 2 normaler Salzsäure, 20 % (m/m) Ethanol und 20 % (m/m) n-Butanol im Ultraschallbad für 15 Minuten gelöst und dann vermessen. Der Gehalt einer Probe wurde dreimal bestimmt und aus den erhaltenen Werten der Mittelwert gebildet. Da nicht Magnesium, sondern der Gehalt an Magnesiumstearat ermittelt werden sollte,

wurde das System gegen Magnesiumstearat kalibriert. Hierzu wurde eine Kalibriergerade aus sechs Lösungen bekannter Konzentration erstellt. Die anschließend gemessenen Absorptionen der Probelösungen lagen alle im linearen Bereich der täglich durchgeführten Kalibrierung. Die bei der Messung erhaltenen Absorptionen konnten, nachdem die erhaltenen Werte gegen die Eigenabsorption des jeweiligen Füllstoffes korrigiert wurde, direkt in die Magnesiumstearatkonzentration umgerechnet werden.

#### **3.10.1.1 Varian SpectrAA – 10 plus**

Atomabsorptionsspektrophotometer, Varian GmbH, Darmstadt, Deutschland

#### **3.10.1.2 Atomic Absorption 2380**

Atomabsorptionsspektrophotometer, Perkin Elmer, Norwalk, USA

## 4 VERSUCHSDURCHFÜHRUNG UND ERGEBNISSE

### 4.1 Vergleich der beiden Presskammerbeschichtungsanlagen PKB I und PKB II

#### 4.1.1 Einleitung

Das zur Herstellung von Tabletten essentielle Schmiermittel kann während des Tablettiervorganges direkt auf die Pressflächen von Ober- und Unterstempel sowie die Matrizenbohrungen gesprüht werden. Diese Art der Schmiermittelzugabe wird als externe Schmierung oder Presskammerbeschichtung bezeichnet.

In dem vorliegenden Versuch wurden zwei Geräte zur externen Schmierung miteinander verglichen. Die volumetrische Schmiermitteldosierung der PKB I wurde gegen den gravimetrischen Betrieb der PKB II bezüglich Dosiergenauigkeit, Schmierwirkung und Magnesiumstearatkonzentration in den Tabletten untersucht.

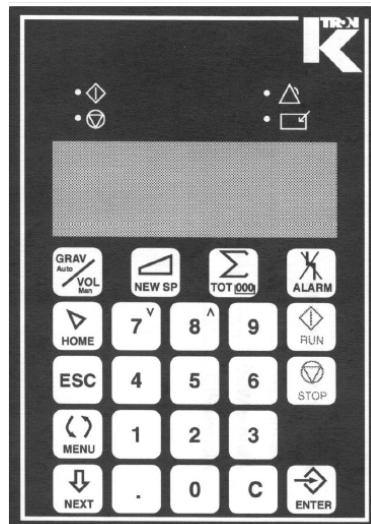
#### 4.1.2 Steuerungsprinzip der PKB I und der PKB II

Die Zudosierung des Schmiermittels erfolgt bei der PKB I volumetrisch. An der PKB I wird die Drehzahl der Transportschnecke manuell über ein Potentiometer reguliert (FETTE Compacting, d; Abbildung 4-1).



**Abbildung 4-1:** Drehzahlregler zur Einstellung der Sprühmenge an der PKB I (eigenes Fotomaterial)

Bei der PKB II kann die Sprühdhate volumetrisch oder gravimetrisch gesteuert werden. Bei der in dieser Arbeit genutzten gravimetrischen Kontrolle wird der gewünschte Soll-Wert der Sprühdhate [kg/h] manuell am Bedienterminal der PKB II (Abbildung 4-2) eingestellt. Die Sprühdhate wird über die Abnahme des Behältergewichtes durch den K10S-Regler (K-Tron, Niederlenz, Schweiz) kontrolliert. Bei dem Loss-in-Weight-Feeding Modus wird der Massenfluss in kurzen Zeitabständen aus der Gewichtsabnahme pro Zeitänderung bestimmt. Bei Abweichungen des Ist-Wertes vom Soll-Wert übermittelt der Regler das Signal an die Steuerungseinheit. Die Dosierschneckendrehzahl wird in kurzen Intervallen durch Abgleich mit dem Regler so verändert, dass eine konstante Sprühdhateneinstellung möglich ist.



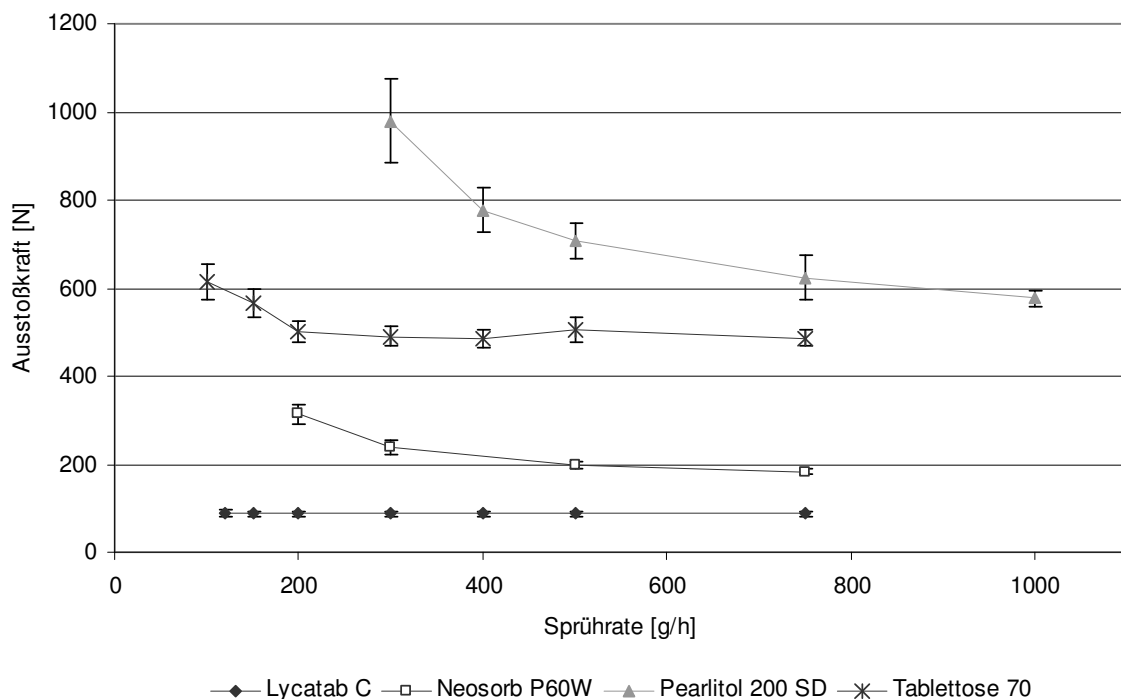
**Abbildung 4-2:** Bedienterminal zur manuellen Eingabe der Sprühdhate in Kilogramm pro Stunde an der PKB II (K-Tron)

#### 4.1.3 Auswahlkriterium Tablettenfüllstoff

Schmiermittel sind essentieller Bestandteil von Tablettenrezepturen, da sie die Reibung zwischen der Matrizenwand und dem Pressling während der Kompression und beim Auswerfen der Tabletten herabsetzen (Ritschel, 2002). Mit zunehmender Magnesiumstearatkonzentration ist eine Herabsetzung der Rest- und Ausstoßkräfte zu beobachten, deren Wert sich schließlich asymptotisch einem Grenzwert nähert (Hanssen, 1970; Johansson, 1985). Daneben haben aber auch die Zusammen-

setzung der Tablettiermischung, das Presskraftniveau (Nelson, 1954) und die Berührungsfläche des Komprimates mit der Matrizenwand (Hölzer, 1978) einen Einfluss auf die Ausstoßkraft.

Den verschiedenen Schmiermittelanforderungen unterschiedlicher Füllstoffe kann man bei der externen Schmierung durch Variation der Sprühdosis gerecht werden. Jahn (2005) ermittelte die erforderliche Sprühdosis für Lycatab C, Neosorb P60W, Pearlit 200 SD und Tablettose 70 durch Erfassung und Auswertung der Ausstoßkräfte (Abbildung 4-3).



**Abbildung 4-3:** Ausstoßkraft von Lycatab C, Neosorb P60W, Pearlit 200 SD und Tablettose 70 in Abhängigkeit von der Magnesiumstearat Sprühdosis (modifiziert nach Jahn, 2005)

Bei Lycatab C sind die Ausstoßkräfte über den getesteten Bereich der Sprühdosen von 120 bis 750 g/h konstant. Die niedrigen Ausstoßkräfte auch bei geringen Sprühdosen sind darauf zurückzuführen, dass Stärkeprodukte ein gewisses Maß an Eigenschmierung besitzen (Gullatz, 1996).

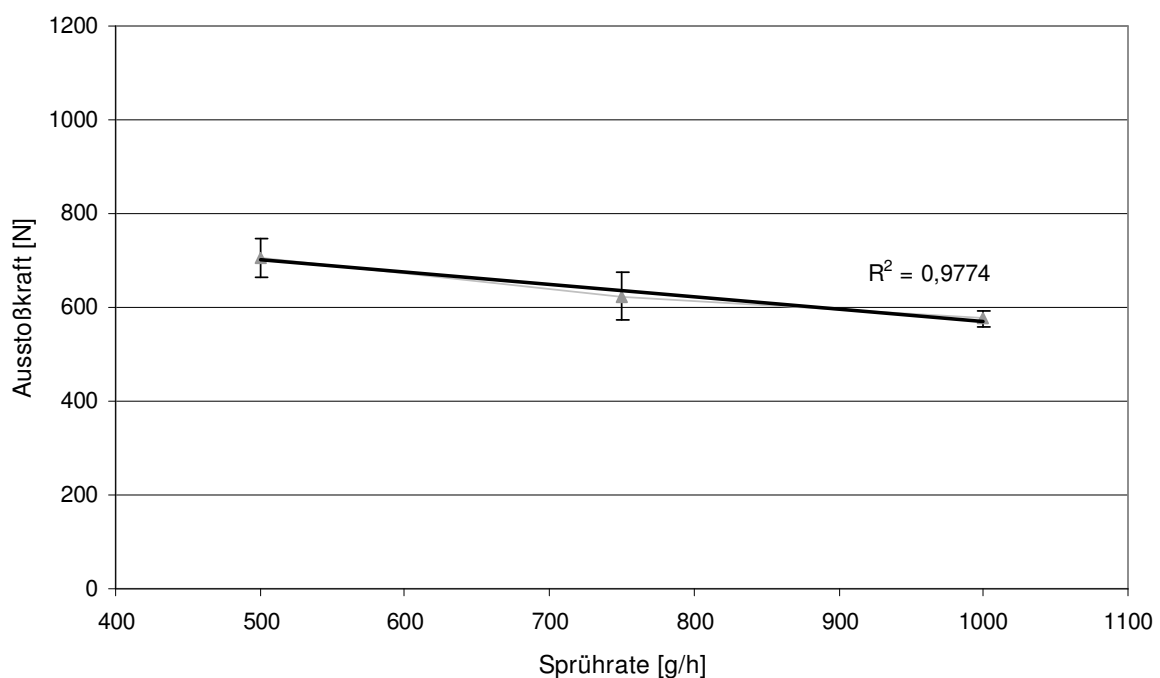
Bei Neosorb P60W nehmen mit steigender Sprühdosis von 200 bis 750 g/h die Ausstoßkräfte und deren Standardabweichungen ab.

Bei Pearlit 200 SD ist eine Mindestsprühdosis von 300 g/h nötig, um zu verhindern,



dass die Tabletten beim Ausstoßen durch zu hohe Reibungskräfte durch Kleben an der Matrizenwand zerstört werden. Bei einer Sprütrate von 300 bis 500 g/h nehmen sowohl die Ausstoßkräfte als auch deren Standardabweichungen deutlich ab. Ab einer Sprütrate von 500 g/h werden diese Abnahmen geringer, wobei selbst bei einer Sprütrate von 1000 g/h kein konstantes Minimum der Ausstoßkräfte erkennbar ist. Bei Tablettose 70 ist bis zu einer Sprütrate von 200 g/h eine Reduktion der Ausstoßkräfte zu verzeichnen. Höhere Sprütraten führen zu keiner weiteren Erniedrigung der Ausstoßkräfte.

Für den Versuch wurde der Tablettenfüllstoff Pearlitol 200 SD ab einer Sprütrate von 500 g/h ausgewählt. Niedrigere Sprütraten wurden aufgrund der hohen Werte für die Ausstoßkräfte und deren Standardabweichungen nicht verwendet. Der Abbildung 4-4 ist zu entnehmen, dass die Ausstoßkräfte beim Verpressen von Pearlitol 200 SD unter Verwendung der in dieser Testreihe eingesetzten Sprütraten nahezu linear abnehmen.



**Abbildung 4-4:** Ausstoßkräfte von Pearlitol 200 SD Tabletten bei Sprütraten von 500, 750 und 1000 g/h unter Verwendung der PKB II

#### 4.1.4 Versuchsdurchführung

Bei diesem Versuch wurde Pearlitol 200 SD als direkttablettierbarer Tablettenhilfsstoff, der bei Erhöhung der Schmiermittelmenge eine deutliche Erniedrigung der Ausstoßkräfte zeigt, verpresst.

Während des Versuches wurden die Rotordrehzahl, die Vorpresskraft und die Hauptpresskraft konstant gehalten. Die Parameter und die jeweiligen Einstellungen an der Rundlauftablettenpresse sind der Tabelle 4-1 zu entnehmen.

**Tabelle 4-1:** Parameter und Einstellungen bei dem Versuch zum Vergleich der PKB I vs. PKB II

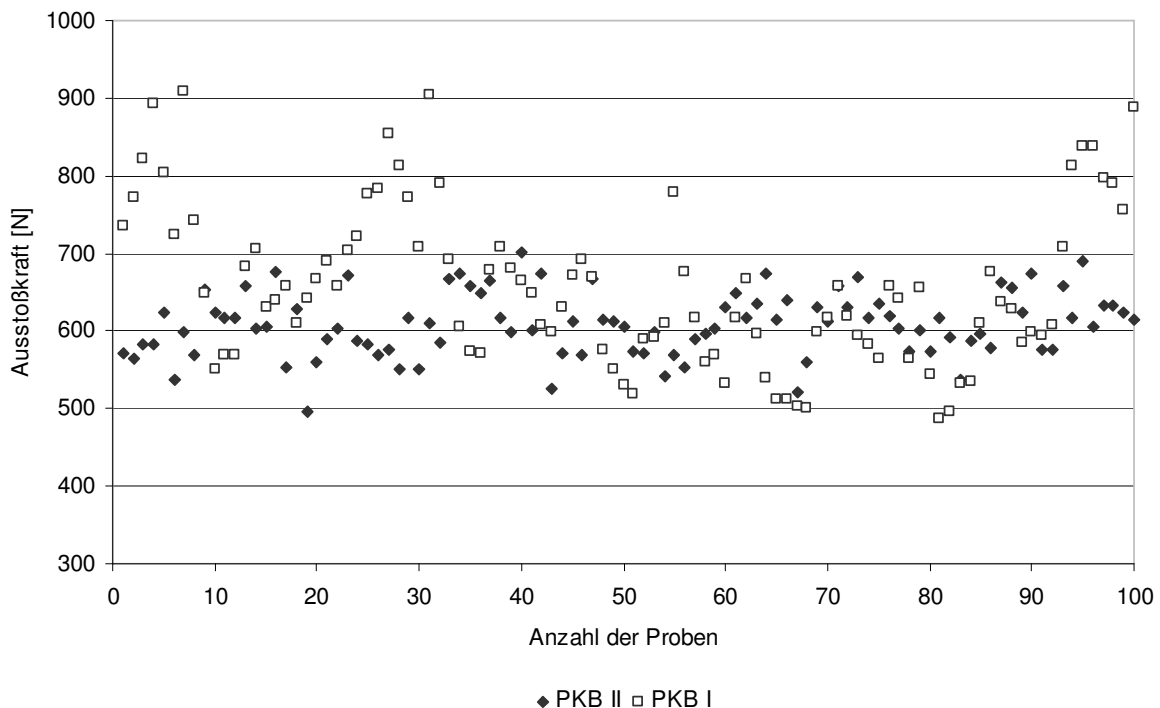
Parameter	Einstellung
Tablettenpresse	FETTE P1200
Tabletten/h	86.400
Rotordrehzahl	60 U/min
Fülltiefe	7 mm
Hauptpresskraft	20 kN
Vorpresskraft	4 kN

Pearlitol 200 SD wurde zunächst unter Verwendung der PKB II mit Magnesiumstearat Pharma veg als externes Schmiermittel verpresst. Nach einer Einlaufphase von 10 Minuten wurden zur Ermittlung der Ausstoßkraft, der Hauptpresskraft und der Vorpresskraft aus je 100 Kraftereignissen der Mittelwert und die Standardabweichung bestimmt. Als Parameter für den Vergleich der beiden Presskammerbeschichtungsanlagen wurde die Ausstoßkraftmessung gewählt. Die Mittelwerte der erhaltenen Ausstoßkräfte beim Einsatz der PKB II dienten als Vorgabe für die Einstellung der Sprühmenge an der PKB I. Der Wert am Drehzahlregler wurde so lange variiert bis die Mittelwerte der Ausstoßkräfte nahezu identisch waren. Vor dem Probenzug und bis zur Aufzeichnung von Ausstoßkraft, Hauptpresskraft und Vorpresskraft wurde ebenfalls 10 Minuten gewartet.

Beim Einsatz der PKB I und der PKB II wurde die Magnesiumstearatkonzentration von je 50 Tabletten pro Einstellung mittels Atomabsorptionsspektroskopie bestimmt.

#### 4.1.5 Ergebnisse und Auswertung

Die Ausstoßkräfte der Pearlitol 200 SD Tabletten bei einer Sprühdrate von 500 g/h an der PKB II und der Einstellung 130 am Drehzahlregler der PKB I sind der Abbildung 4-5 zu entnehmen.

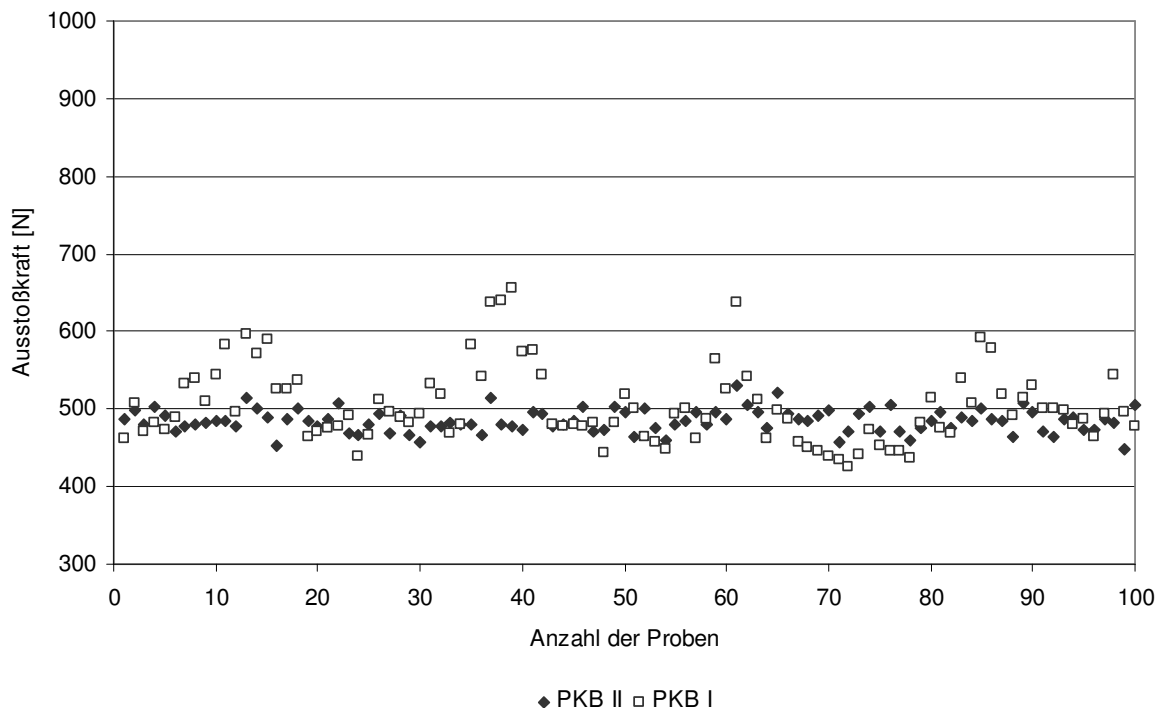


**Abbildung 4-5:** Ausstoßkräfte der Pearlitol 200 SD Tabletten unter Verwendung der PKB II (Sprühdrate 500 g/h) und der PKB I (Einstellung 130)  
 PKB II: Mittelwert der Ausstoßkraft 608,05 N; Standardabweichung 44,77 N  
 PKB I: Mittelwert der Ausstoßkraft 657,03 N; Standardabweichung 101,21 N

Beim Einsatz der PKB II und einer Sprühdrate von 500 g/h beträgt der Mittelwert der Ausstoßkraft 608,05 N. Die Ausstoßkräfte von 100 Tabletten variieren zwischen 496 N und 701 N. Die Standardabweichung liegt mit 44,77 N in einem für Pearlitol 200 SD vertretbaren Rahmen (Jahn, 2005).

Unter Verwendung der PKB I und der Einstellung 130 am Drehzahlregler resultiert ein Mittelwert der Ausstoßkraft von 657,03 N. Die Ausstoßkräfte der einzelnen Tabletten liegen zwischen 486 N und 908 N. Die Ausstoßkräfte liegen allerdings nicht gleichmäßig verteilt um den Mittelwert vor, sondern zeigen einige Ausreißer nach oben. Bei elf Tabletten beträgt die Ausstoßkraft über 800 N. Aufgrund der

Schwankungen der Einzelwerte weist auch die Standardabweichung mit 101,21 N einen hohen Wert auf.



**Abbildung 4-6:** Ausstoßkräfte der Pearlitol 200 SD Tabletten unter Verwendung der PKB II (Sprütrate 750 g/h) und der PKB I (Einstellung 165)  
 PKB II: Mittelwert der Ausstoßkraft 484,72 N; Standardabweichung 14,81 N  
 PKB I: Mittelwert der Ausstoßkraft 503,24 N; Standardabweichung 48,68 N

In Abbildung 4-6 sind die Ausstoßkräfte beim Verpressen des Zuckeralkohols Mannitol unter Einsatz der PKB II (Sprütrate 750 g/h) sowie der PKB I (Einstellung 165) graphisch dargestellt.

Bei der PKB II führt eine Erhöhung der Sprütrate auf 750 g/h zu einer Erniedrigung der Ausstoßkraft auf 484,72 N. Die deutliche Abnahme der Standardabweichung auf 14,81 N resultiert aus den geringen Schwankungen der Ausstoßkräfte der einzelnen Tabletten, die Werte zwischen 448 N und 531 N einnehmen.

Die Einstellung 165 am Drehzahlregler der PKB I, die ebenfalls mit einer Zunahme der zugeführten Schmiermittelmenge verbunden ist, bedingt eine Abnahme der Ausstoßkraft und der dazugehörigen Standardabweichung. Im Gegensatz zur PKB II ist der Mittelwert der Ausstoßkraft bei der PKB der 1. Generation mit 503,24 N leicht erhöht, während die Standardabweichung mit 48,68 N ein deutlich schlechteres

Ergebnis liefert. Den Grund kann man der Abbildung 4-6 entnehmen, da die Ausstoßkräfte der einzelnen Tabletten großen Schwankungen unterliegen und Ausreißer nach oben zu verzeichnen sind.

Das externe, volumetrisch dosierende System verfügt über keine Waage oder Rückkopplungsmechanismus, so dass dem Prozess pro Zeiteinheit keine konstante Schmiermittelmenge zugeführt wird. Die PKB I besteht aus einem Behälter, der sich nach unten verjüngt und in einen waagrechten Hohlraum, in dem sich die Transportschnecke befindet, übergeht. Aufgrund der Geometrie des Vorratbehälters sowie der Konstruktion der PKB I kommt es zu einer ungleichmäßigen Förderung des Schmiermittels. Dieses Problem kann durch den Zusatz des Fließregulierungsmittels Aerosil abgemildert werden (Reiff, 2003).

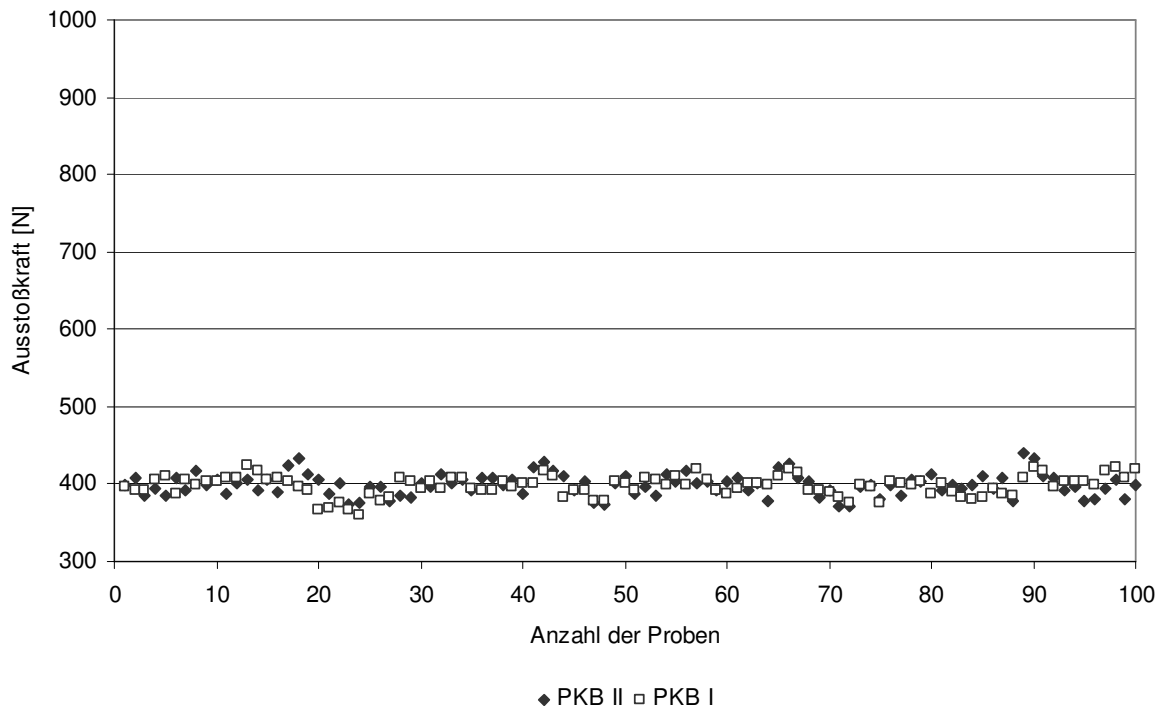
Bei Verwendung der PKB II wird das Magnesiumstearat durch die gravimetrische Kontrolle in konstanten Mengen dem Prozess zugeführt. Dadurch liefert die PKB II bei den ersten beiden Versuchen deutlich bessere, reproduzierbarere Ergebnisse als die PKB I.

Eine weitere Erhöhung der Sprühdosis auf 1000 g/h führt bei der PKB II zu einer weiteren Abnahme der Ausstoßkraft auf 399,09 N. Die Ausstoßkräfte der einzelnen Tabletten variieren von 373 N bis 439 N. Die Standardabweichung nimmt jedoch nur noch unwesentlich ab und beträgt 13,02 N.

Eine Erhöhung des Drehzahlreglers auf 250 an der PKB I bewirkt eine Reduzierung der Ausstoßkraft auf 397,54 N, deren einzelne Werte zwischen 353 N und 423 N schwanken. Auch die Standardabweichung nimmt ab und liegt bei 14,05 N.

Bei einer Sprühdosis von 1000 g/h bzw. der Einstellung 250 liefern die beiden Presskammerbeschichtungsanlagen bezüglich der Ausstoßkraft und der dazugehörigen Standardabweichung ein nahezu identisches Resultat.

Die Ergebnisse beim Tablettieren von Pearlitol 200 SD unter Einsatz der externen Schmierung mittels PKB II bei einer Sprühdosis von 1000 g/h sowie der PKB I mit der Einstellung 250 am Regler des Potentiometers sind der Abbildung 4-7 zu entnehmen.



**Abbildung 4-7:** Ausstoßkräfte der Pearlitol 200 SD Tabletten unter Verwendung der PKB II (Sprütrate 1000 g/h) und der PKB I (Einstellung 250)  
 PKB II: Mittelwert der Ausstoßkraft 399,09 N; Standardabweichung 13,02 N  
 PKB I: Mittelwert der Ausstoßkraft 397,54 N; Standardabweichung 14,05 N

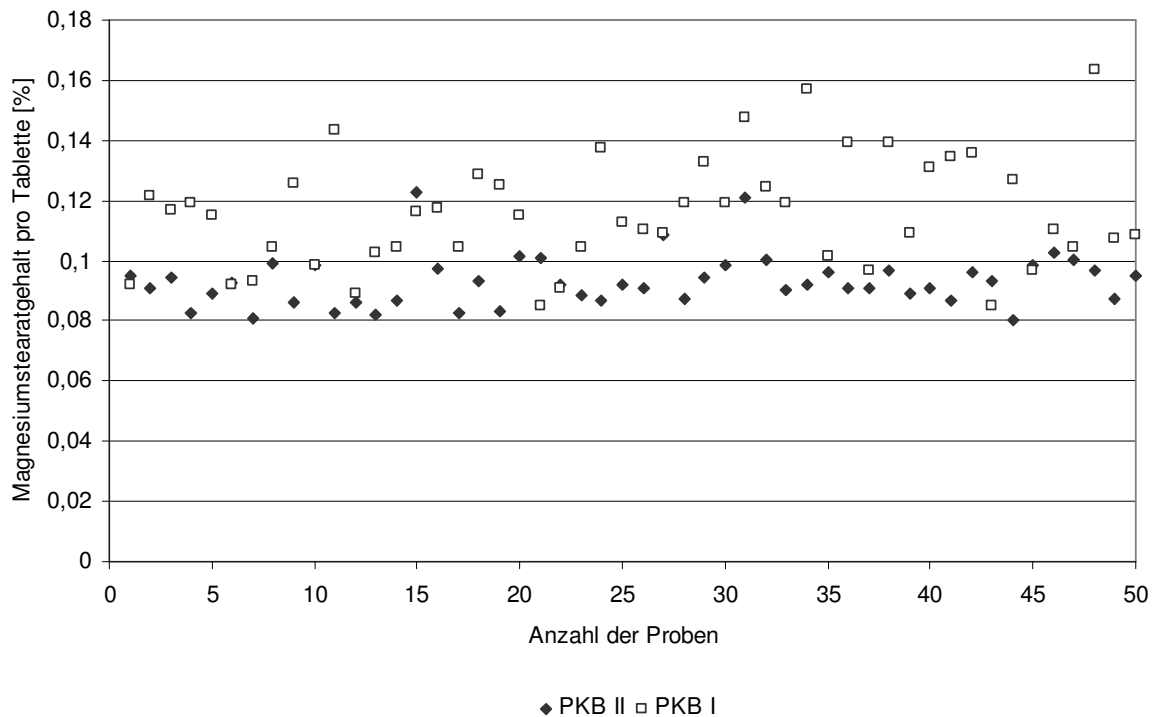
Beim Einsatz der beiden Presskammerbeschichtungsanlagen wurde die Magnesiumstearatkonzentration von je 50 Tabletten mittels Atomabsorptionsspektroskopie bestimmt. Die bei einer Sprütrate von 750 g/h unter Verwendung der PKB II sowie einer Potentiometereinstellung von 165 an der PKB I erhaltenen Ergebnisse sind in der Abbildung 4-8 zusammengefasst.

Die analysierten Tabletten, bei denen das Magnesiumstearat Pharma veg mittels PKB II versprüht wurde, besitzen im Mittel eine Schmiermittelkonzentration von 0,09 %. Die Konzentration der einzelnen Tabletten beträgt zwischen 0,080 % und 0,123 %. Zwei Tabletten weisen mit Konzentrationen von 0,121 % und 0,123 % hohe Werte auf und weichen von den restlichen Tabletten, die eine Stearatkonzentration von 0,080 % bis 0,102 % besitzen, deutlich ab.

Die Magnesiumstearatkonzentration bei Einsatz der PKB I beträgt im Mittel 0,12 %. Die Konzentration an Magnesiumstearat bei Nutzung der Presskammerbeschichtungsanlage der 1. Generation unterliegt größeren Schwankungen. Die Schmiermittelkonzentration der analysierten Tabletten variiert von 0,085 % bis 0,165 %. Einzelne Ausreißer sind nicht vorhanden, vielmehr liegt eine mehr oder

weniger gleichmäßige Verteilung über den gesamten Bereich vor.

Der hohe Schmiermittelbedarf von circa 1,5 % bei der klassischen, internen Schmierung (Eilbracht, 2001) kann durch die Nutzung der PKB I auf 0,12 % sowie 0,09 % beim Einsatz der PKB II reduziert werden.



**Abbildung 4-8:** Magnesiumstearatkonzentration pro Tablette (Hilfsstoff Pearlitol 200 SD) in Abhängigkeit verschiedener Presskammerbeschichtungsanlagen.  
 PKB II: Magnesiumstearatkonzentration pro Tablette: 0,09 %  
 PKB I: Magnesiumstearatkonzentration pro Tablette: 0,12 %  
 PKB II: Sprühdose 750 g/h; PKB I: Einstellung 165

Die einheitlichere Schmiermittelkonzentration der Tabletten bei dem Einsatz der PKB II untermauert das Ergebnis der Ausstoßkraftmessung. Bei dem Loss-in-Weight-Feeding Modus wird durch den Soll-Ist-Abgleich der Sprühdose das Stellsignal ermittelt und an die Motorsteuerung weitergeleitet. Bei Abweichungen zwischen dem Stellsignal und der Drehzahlrückführung wird die Differenz an das Leistungsteil weitergeleitet, das die Schneckendrehzahl den jeweiligen Gegebenheiten anpasst. Aufgrund der besseren Steuerbarkeit und den Regulierungsmechanismen weist die PKB II im Vergleich zur PKB I eindeutige Vorteile auf.

Dies ist wahrscheinlich auch der Grund warum sich die auf einem Pulverschuh basierende PKB I auf dem Markt nicht durchsetzen konnte.

#### **4.1.6 Zusammenfassung**

Bei der PKB I und der PKB II handelt es sich um externe Schmiersysteme, die pulverförmiges Magnesiumstearat auf die mit dem Komprimat in Berührung kommenden Matrizen- und Stempeloberflächen, der so genannten Presskammer (Gruber, 1988), sprühen. Bei beiden Geräten wird das Schmiermittel kontinuierlich zudosiert. Gegenüber der klassischen, internen Schmierung ist eine Senkung der Schmiermittelkonzentration um circa 95 % möglich. Neben der Minimierung der Schmiermittelkonzentration pro Tablette werden auch die Bruchfestigkeit, die Benetzbarkeit sowie die Zerfalls- und Freisetzungsgeschwindigkeiten der Tabletten positiv beeinflusst (Laich, 1997; Laich, 1998a; Laich, 1998b).

Die Versuchsergebnisse belegen, dass der Einsatz der PKB II zur externen Schmierung aufgrund der Steuerungs- und Überwachungsmöglichkeiten gegenüber der PKB I eindeutige Vorzüge aufweist.

Beim volumetrischen Betrieb der PKB I wird die Sprühmenge über die Drehzahl der Transportschnecke potentiometrisch reguliert. Die Einstellung am Drehzahlregler wird manuell vorgenommen und kann Werte von 001 bis 999 annehmen.

Die einfach konstruierte PKB I besteht aus einem sich nach unten verjüngendem Vorratsbehälter und in einen waagerechten Hohlraum, in dem sich die Transportschnecke befindet, übergeht. Bedingt durch die Geometrie des Behälters, der Konstruktion der PKB I und der schlechten Fließeigenschaften von Magnesiumstearat, kommt es zu einer unregelmäßigen Förderung des Schmiermittels durch den Feeder. Reiff (2003) konnte nachweisen, dass dieses Problem durch den Zusatz von Aerosil, einem Fließregulierungsmittel, gelindert werden kann. Da das externe, volumetrisch dosierende Schmiersystem über keine Waage oder Rückkopplungsmechanismus verfügt, wird dem Prozess pro Zeiteinheit keine konstante Menge an Magnesiumstearat zugeführt. Dies hat zur Folge, dass manche Tabletten mit zu viel Schmiermittel geschmiert werden, während andere Preßlinge kein oder zu wenig Magnesiumstearat erhalten.



Die PKB I hat sich durch die Schwachstellen bei der Konstruktion, den Problemen bei der Förderung sowie der fehlenden Steuerungs- und Überwachungsmechanismen, die Schwankungen der Sprühdosis mit sich bringen, die sich wiederum in einer großen Streuung der Schmiermittelkonzentration in den Tabletten äußert, nicht in der pharmazeutischen Industrie durchgesetzt.

Um den Ansprüchen der Pharmaindustrie hinsichtlich Steuerungs- und Überwachungsmechanismen sowie der Sprühdosisgenauigkeit gerecht zu werden, wurde die Presskammerbeschichtungsanlage in Kooperation mit der Firma K-Tron weiterentwickelt.

Die PKB II ist für den volumetrischen und gravimetrischen Betrieb konzipiert. Im volumetrischen Betrieb wird die Schmiermittelmenge über die regelbare Drehzahl des Motors konstant gehalten. Im gravimetrischen Betrieb, dem Loss-in-Weight-Feeding Modus, wird die aufgetragene Schmiermittelmenge über die Zeit mit Hilfe einer Waage überprüft, so dass bei Unter- oder Überschreitung der Austragsmenge die Drehzahl der Transportschnecken korrigiert wird. Das Rührwerk im Vorratsbehälter und das Doppel-Konkav-Profil der beiden Austragschnecken bewirken eine gleichmäßige Schmiermittelförderung, die auch eine Feindosierung gewährleistet.

Die Versuchsergebnisse untermauern die Vorteile der PKB II bezüglich einer konstanten Schmiermittelzufuhr, die sich in akzeptablen Standardabweichungen bei der Ausstoßkraftmessung widerspiegeln. Die Grenzen, in denen sich die Magnesiumstearatkonzentrationen der einzelnen Tabletten bewegen, sind deutlich enger als bei Nutzung der PKB I.

Ein weiterer für die Praxis relevanter Aspekt ist die Option, dass die PKB II von Hand oder direkt über die Tablettenpresse gestartet werden kann. Bei Dosierungsproblemen wird die Presse automatisch gestoppt. Die PKB II kann an allen FETTE-Einfachrundlauftablettenpressen eingesetzt werden.

## **4.2 Vergleich der beiden Schmiermittel Magnesiumstearat und Natriumstearylformarat zur externen und internen Schmierung**

### **4.2.1 Charakterisierung der Schmiermittel**

Magnesiumstearat ist bei der Tablettierung aufgrund seiner hervorragenden Schmiereigenschaften das Schmiermittel der Wahl. Die auf dem Markt befindlichen Handelsprodukte unterliegen Qualitätsschwankungen, die einen entscheidenden Einfluss auf die Effektivität der Schmierwirkung ausüben.

#### **4.2.1.1 Einleitung**

Magnesiumstearat wird heute großtechnisch nach drei gängigen Verfahren hergestellt (Steffens, 1978):

- direkte Umsetzung
- doppelte Umsetzung
- Schmelzprozess

Je nach Herstellungsprozess erhält man Magnesiumstearate, die sich in ihrem Kristallhabitus, in ihrem Kristallaufbau, in ihrem Wassergehalt, in ihrer Teilchengröße und der spezifischen Oberfläche unterscheiden. Diese physikalischen Eigenschaften haben einen Einfluss auf das Schmierverhalten und auf die Tabletteneigenschaften.

Das Auftreten unterschiedlicher Kristallformen ist abhängig vom pH-Wert beim Herstellungsverfahren. Bei einem schwach sauren pH-Wert von 6 entstehen Plättchen, während im schwach Alkalischen bei pH 9 Nadeln auskristallisieren. Eine Mischung beider Formen entsteht, wenn die Herstellung im neutralen Milieu erfolgt (Müller, 1977b; Miller, 1985). Eine Teilchengröße von 3-15 µm ist für eine gute Schmierwirkung vorteilhaft, während Magnesiumstearate mit einer Teilchengröße < 2 µm über interpartikuläre Anziehungskräfte zur Agglomeratbildung neigen. Durch diesen Effekt wird bei der internen Schmierung keine gleichmäßige Verteilung des Schmiermittels auf den Oberflächen des Tablettiergutes gewährleistet, das sich in einer schlechten Schmierwirkung äußert (Müller, 1982b). Um Aussagen über die

Morphologie des Habitus zu bekommen sowie zur Ermittlung der Teilchengröße wurden von den Schmiermitteln rasterelektronische Bilder aufgenommen.

Die Kristallstruktur der verwendeten Schmiermittel wurde röntgendiffraktometrisch untersucht. Die Röntgendiffraktometrie dient der Unterscheidung polymorpher Modifikationen sowie der Zuordnung amorpher und kristalliner Anteile (Koglin, 1992). Wasserarme Modifikationen zeigen einen breiten, intensitätsschwachen Peak, einen so genannten Halo. Kristallwasserhaltige Formen zeigen spitze Peaks hoher Intensität. Die Aufspaltung der Peaks im Röntgendiffraktogramm ist abhängig vom Wassergehalt des untersuchten Magnesiumstearates. Mit der Zunahme des Wassergehaltes nimmt die Intensität der Peaks ab und der Abstand zu (Steffens, 1978).

Pseudopolymorphe Formen unterscheiden sich in ihrem Kristallaufbau. Die Kristallstruktur der Magnesiumstearate beeinflusst maßgeblich die Effektivität der Schmierwirkung. Kristallwasserhaltige Produkte weisen eine lamellare, smektische Struktur mit monokliner orthorhombischer Form auf, während wasserfreie Magnesiumstearate über eine hexagonale, nematische Form verfügen (Müller, 1976; Müller, 1977b; Marwaha, 1988). Als Schmiermittel eignen sich besonders Magnesiumstearate mit einem Wassergehalt von 5,7-8,4 % (2-3 Mol Kristallwasser; Müller, 1982). Bei amorphen Magnesiumstearaten ist ein einstufiger Gewichtsverlust zu beobachten, da sie nahezu kristallwasserfrei sind und lediglich oberflächlich adsorbiertes Wasser enthalten. Bei Plättchen ist ein zweistufiger und bei Nadeln ein zwei- bis dreistufiger Prozess zu beobachten (Steffens, 1978). Der Wassergehalt sowie die Art des gebundenen Wassers der verwendeten Schmiermittel wurden thermoanalytisch bestimmt.

Magnesiumstearat ist ein feinkörniges Pulver, das je nach Feinheitsgrad eine spezifische Oberfläche von 2,45-7,93 m<sup>2</sup>/g aufweist (Kommentar zum Europäischen Arzneibuch 4.07, 2005). Nach Kibbe (2000) variiert die spezifische Oberfläche von den im Handel befindlichen Magnesiumstearaten von 1,6-14,8 m<sup>2</sup>/g. Magnesiumstearate mit einer spezifischen Oberfläche > 5,0 m<sup>2</sup>/g sind laut Steffens (1993) zur Schmierung am Besten geeignet. Frattini (1984) postuliert die Magnesiumstearatmenge nicht nach Gewicht, sondern in Abhängigkeit von der spezifischen Oberfläche zu dosieren. So fand er eine Korrelation zwischen der Ausstoßkraft und der spezifischen Oberfläche. Die Beziehung von der Oberfläche zur

Tablettenhärte ist umgekehrt proportional, während die spezifische Oberfläche und der Zerfall direkt proportional zueinander sind.

Die spezifische Oberfläche wurde mit Hilfe der Gasadsorptionsmethode nach Brunauer, Emmett und Teller bestimmt.

Die auf dem Markt befindlichen Magnesiumstearate sind chemisch nicht einheitlich, sondern unterscheiden sich je nach Ausgangsmaterial in der Zusammensetzung der Fettsäuren. Drescher (1988) zeigte, dass die Fettsäurezusammensetzung je nach Hersteller und Charge variiert. Da die Fettsäurezusammensetzung nach Hölzer (1984) und Ertel (1988b) keinen entscheidenden Einfluss auf die Effektivität der Schmierwirkung beim Tablettieren ausübt, wurde die chemische Zusammensetzung der verwendeten Magnesiumstearate nicht untersucht.

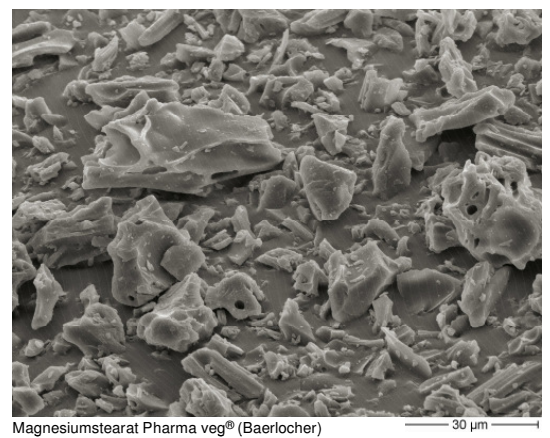
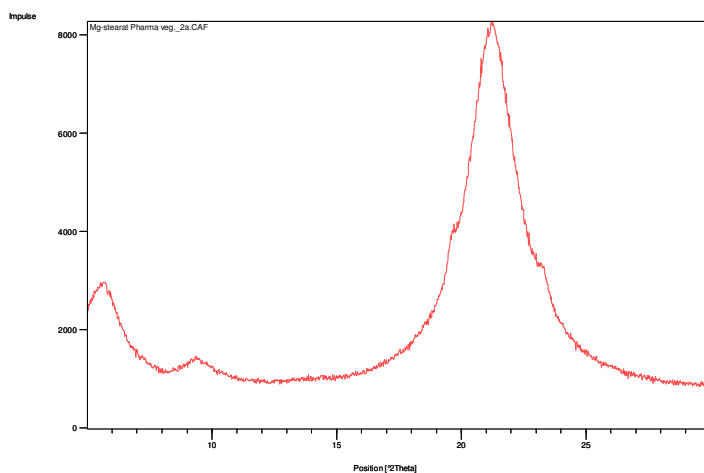
Neben der Metallseife Magnesiumstearat wurde als weiteres Schmiermittel Natriumstearyl fumarat, ein Fettsäureester, untersucht und eingesetzt.

Die Schmierwirkung von Natriumstearyl fumarat im Vergleich zu Magnesiumstearat wurde von der Firma Pfizer GmbH bereits 1967 untersucht. Natriumstearyl fumarat reduziert die Reibungskräfte in gleichem Maße wie Magnesiumstearat, hinsichtlich der Vermeidung der Adhäsion der Tablettiermischung an den Stempeln ist Natriumstearyl fumarat jedoch unterlegen (Hölzer, 1979a). Die Partikelgröße hat nach Hölzer (1979a) einen großen Einfluss auf die Schmierwirkung. Mikronisiertes Natriumstearyl fumarat ist am effektivsten und eine standardisierte spezifische Oberfläche ist vonnöten um reproduzierbare Ergebnisse zu bekommen. Lindberg (1972) und Saleh (1984) schreiben Natriumstearyl fumarat eine ausgezeichnete Schmierwirkung zu. Lindberg konnte durch Versuche belegen, dass eine Erhöhung der Konzentration an Natriumstearyl fumarat keinen negativen Einfluss auf die Tensile Strength und Zerfallszeit der Tabletten hat. Nach Chowhan (1986) zeigt Natriumstearyl fumarat keinen mischzeitabhängigen Effekt.

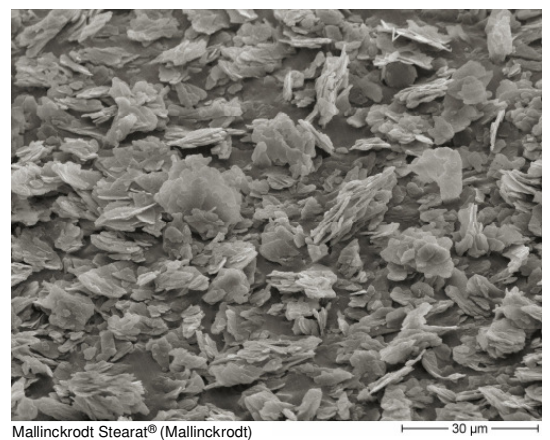
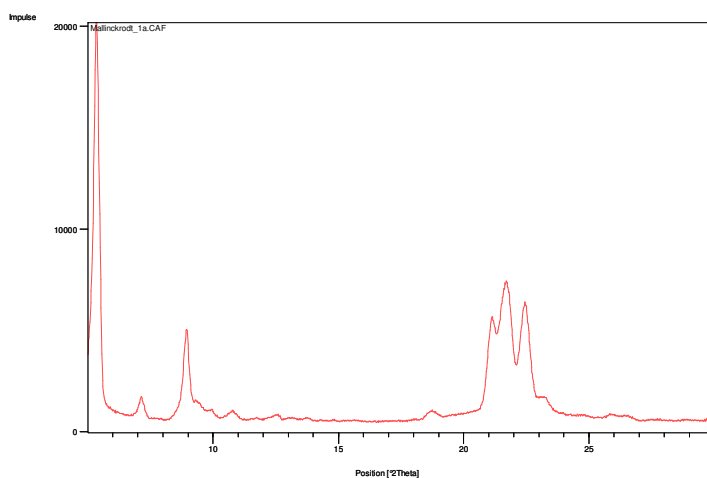
Ziel des Versuches ist es, die physikochemischen Eigenschaften der beiden eingesetzten Magnesiumstearate und von Natriumstearyl fumarat zu untersuchen, um Rückschlüsse auf die Ergebnisse bei der internen und externen Schmierung ziehen zu können.

#### 4.2.1.2 Ergebnisse und Auswertung

Bei Magnesiumstearat Pharma veg ist im Röntgendiffraktogramm (Abbildung 4-9, links) ein breiter Peak, ein sogenannter Halo, im Bereich von  $19$  bis  $24^\circ 2\theta$  zu erkennen, dessen Maximum bei  $21,3^\circ 2\theta$  liegt. Das amorphe Magnesiumstearat zeigt in der rasterelektronischen Aufnahme (Abbildung 4-9, rechts) unregelmäßig geformte Bruchstücke, die eine heterogene Teilchengrößenverteilung von  $5$  bis  $35\ \mu\text{m}$  aufweisen.



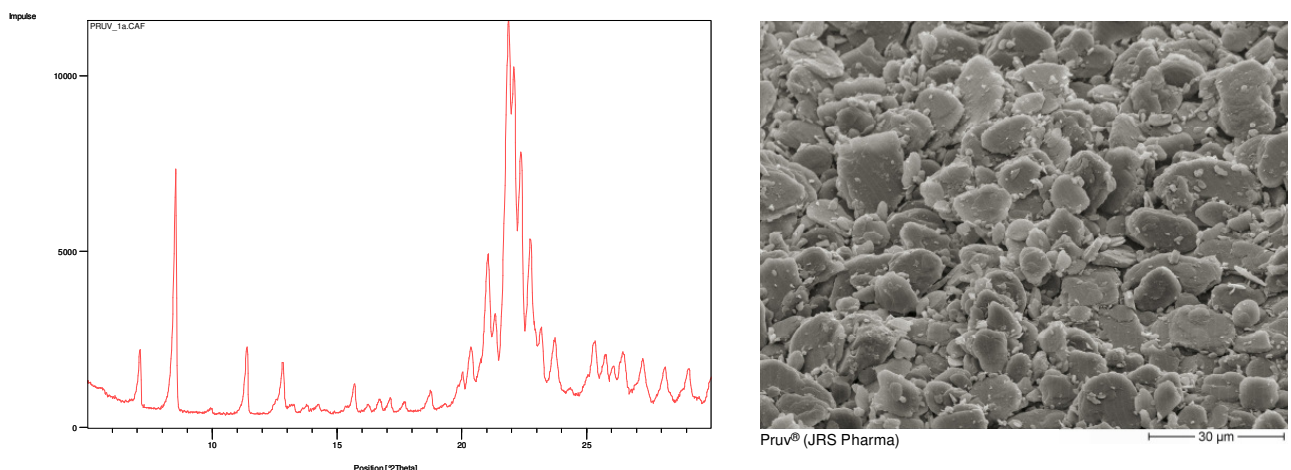
**Abbildung 4-9:** Röntgendiffraktogramm (links) und REM-Aufnahme (rechts) von Magnesiumstearat Pharma veg



**Abbildung 4-10:** Röntgendiffraktogramm (links) und REM-Aufnahme (rechts) von Mallinckrodt Stearat

Mallinckrodt Stearat zeigt im Röntgendiffraktogramm Peaks im Bereich von  $20,5$  bis  $23^\circ 2\theta$ , die jedoch nicht komplett aufgespaltet sind (Abbildung 4-10, links). Der für Nadeln charakteristische spitze Peak bei  $19,5$  bis  $19,9^\circ 2\theta$  fehlt, so dass anhand des Röntgendiffraktogramms auf ein plättchenförmiges Magnesiumstearat geschlossen werden kann. In der rasterelektronischen Aufnahme auf der rechten Seite der Abbildung 4-10 sind sehr flache,  $3$  bis  $15\text{ }\mu\text{m}$  große Plättchen zu erkennen, die sich teilweise zu schichtartigen Agglomeraten zusammenlagern.

Natriumstearyl fumarat zeigt im Röntgendiffraktogramm (Abbildung 4-11, links) über den gesamten Bereich viele scharfe Peaks, die zwischen  $20$  und  $24^\circ 2\theta$  gehäuft und mit hohen Intensitäten auftreten. Die rasterelektronische Aufnahme zeigt flache, abgerundete Plättchen mit einer Teilchengröße von  $2$  bis  $20\text{ }\mu\text{m}$  (Abbildung 4-11, rechts).



**Abbildung 4-11:** Röntgendiffraktogramm (links) und REM-Aufnahme (rechts) von Natriumstearyl fumarat (Pruv)

Die DSC-Diagramme von Magnesiumstearat Pharma veg, Mallinckrodt Stearat und Pruv sind der Abbildung 4-12 zu entnehmen.

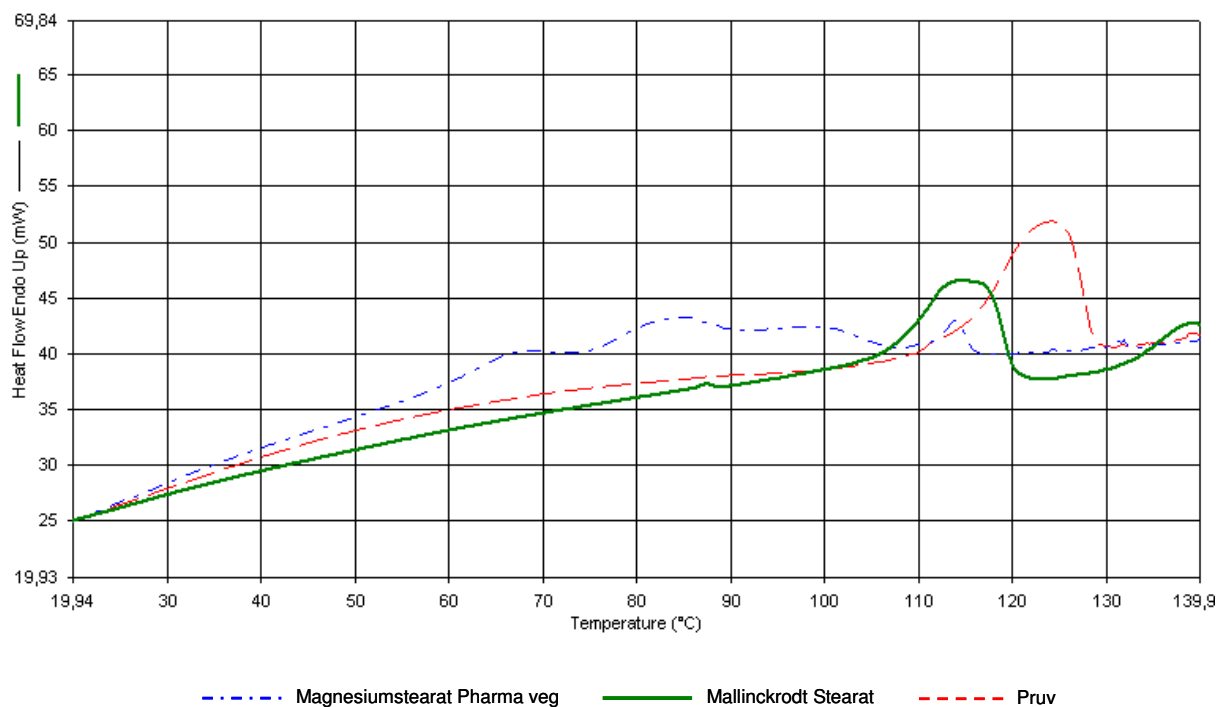
Magnesiumstearat Pharma veg zeigt im DSC-Diagramm vier schwache endotherme Signale im Bereich von  $65$  bis  $115^\circ\text{C}$ . Die ersten drei Peaks weisen auf die Abgabe von oberflächlich adsorbiertem Wasser hin, während der vierte Peak der Abgabe von Kristallwasser zuzuordnen ist.

Das Ergebnis der DSC-Messung deutet darauf hin, dass Magnesiumstearat Pharma

veg vor allem oberflächlich gebundenes Wasser enthält.

Die DSC-Kurve von Mallinckrodt Stearat zeigt ein schwach ausgeprägtes endothermes Signal bei einer Temperatur von 85 bis 90 °C, das auf die Abgabe von etwas oberflächlich gebundenem Wasser hindeutet. Das Kristallwasser verdampft ab einer Temperatur von 105 °C und erstreckt sich über einen Temperaturbereich von 15 °C. Der Abgabeprozess ist durch ein stark endothermes Signal in der Abbildung 4-12 zu erkennen.

Natriumstearyl fumarat weist bis zu einer Temperatur bis 110 °C keinen endothermen Peak auf, der auf an der Oberfläche gebundenes Wasser schließen lässt. Das Kristallwasser wird über einen Temperaturbereich von 110 bis 130 °C abgegeben.

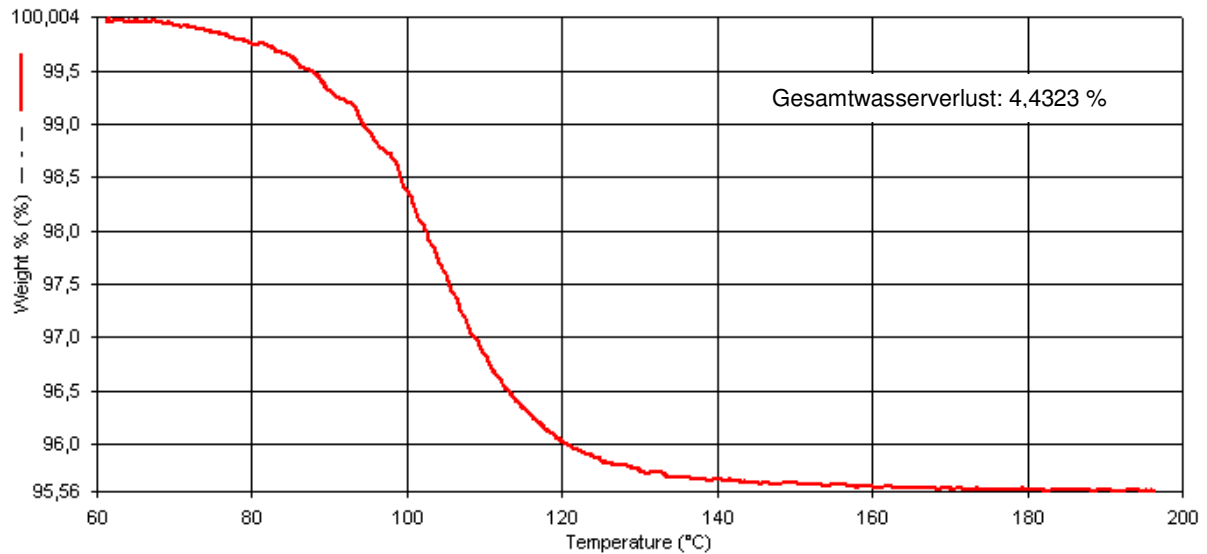


**Abbildung 4-12:** DSC-Diagramme von Magnesiumstearat Pharma veg, Mallinckrodt Stearat und Natriumstearyl fumarat (Pruv)

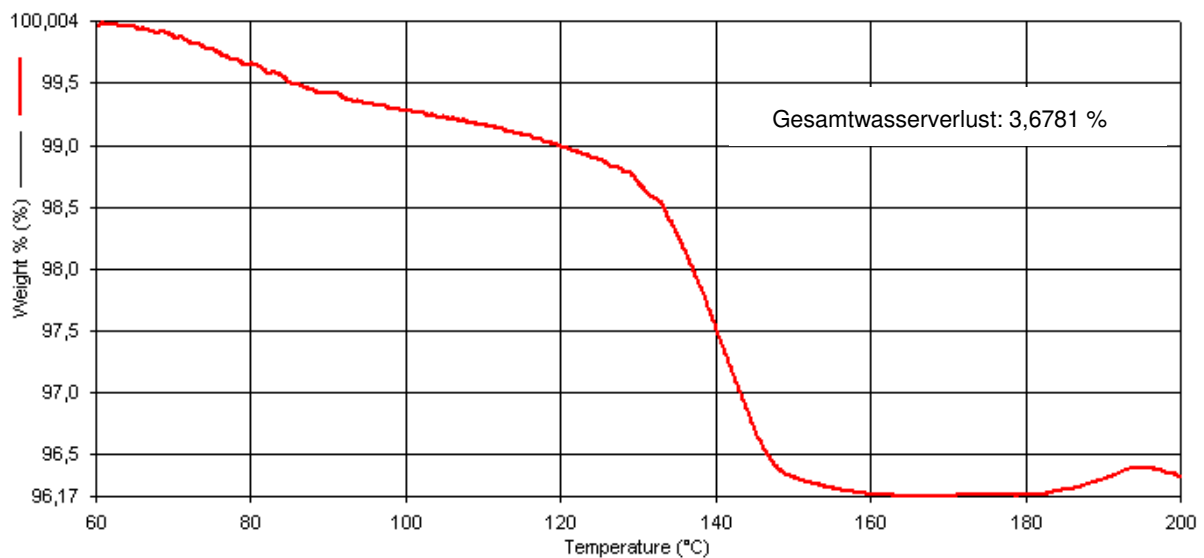
Dem TGA-Diagramm der Abbildung 4-13 von Magnesiumstearat Pharma veg ist zu entnehmen, dass der Gewichtsverlust in einem einstufigen schleichenden Prozess erfolgt. Der Gesamtwasserverlust beginnt ab einer Temperatur von 65 °C und beträgt 4,43 %.

Die beiden thermoanalytischen Untersuchungen führen zu dem Schluss, dass

Magnesiumstearat Pharma veg neben einem geringen Anteil an Kristallwasser hauptsächlich oberflächlich gebundenes Wasser enthält.



**Abbildung 4-13:** TGA-Diagramm von Magnesiumstearat Pharma veg



**Abbildung 4-14:** TGA-Diagramm von Mallinckrodt Stearat

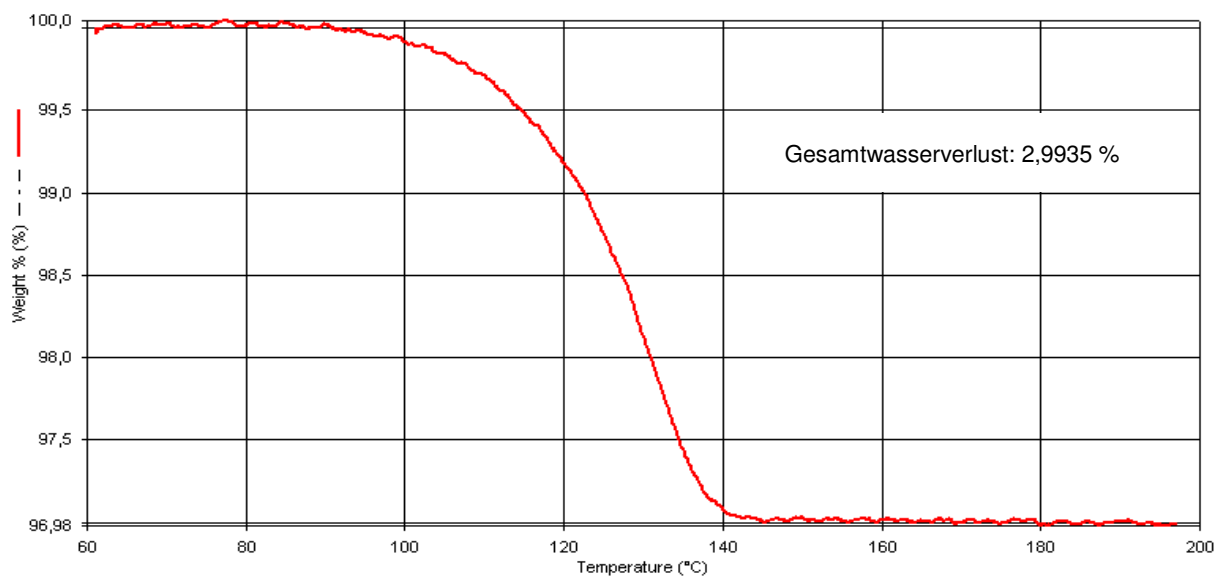
Die Plättchen von Mallinckrodt Stearat verlieren ihr Wasser in einem zweistufigen Prozess. Dem TGA-Diagramm in Abbildung 4-14 ist zu entnehmen, dass im ersten



Schritt über einen großen Temperaturbereich ein geringer Wasserverlust auftritt, während in der zweiten Stufe über einen Temperaturbereich von 10 °C eine starke Gewichtsabnahme zu beobachten ist. Der Gesamtwasserverlust beträgt 3,68 %. Die Ergebnisse der DSC- und der TGA-Messung stimmen überein. Neben etwas oberflächlich adsorbiertem Wasser enthält Mallinckrodt Stearat vor allem Kristallwasser, das erst bei höheren Temperaturen verdampft.

In Abbildung 4-15 ist das TGA-Diagramm von Natriumstearylformarat dargestellt. Der Gesamtwasserverlust erfolgt in einem einstufigen Prozess und beträgt 3 %. Der Wasserverlust von Pruv setzt im Gegensatz zu den beiden untersuchten Magnesiumstearaten erst bei Temperaturen von über 100 °C ein und liegt unter deren Niveau.

Sowohl das DSC- als auch das TGA-Ergebnis lassen den Schluss zu, dass Pruv ausschließlich Kristallwasser enthält.



**Abbildung 4-15:** TGA-Diagramm von Natriumstearylformarat

Die spezifische Oberfläche von Magnesiumstearat Pharma veg beträgt 2,51 m<sup>2</sup>/g. Das amorphe Schmiermittel liegt damit im unteren Bereich des im Kommentar zum Europäischen Arzneibuch 4.07 (2005) aufgeführten Bereiches von 2,45 bis 7,93 m<sup>2</sup>/g. Mallinckrodt Stearat weist mit 12,73 m<sup>2</sup>/g eine deutlich größere spezifische Oberfläche auf, die mit der Morphologie der Teilchen zu erklären ist. Die spezifische Oberfläche von Pruv liegt mit 1,49 m<sup>2</sup>/g innerhalb der Spezifikation (Kommentar zum

Europäischen Arzneibuch 4.07, 2005) von 1,2 bis 2,0 m<sup>2</sup>/g, aber deutlich unterhalb der Werte von Magnesiumstearat.

## **4.2.2 Externe Schmierung**

Der Einfluss der physikochemischen Eigenschaften von Magnesiumstearat bei der internen Schmierung ist in zahlreichen Publikationen untersucht und beschrieben worden (Steffens, 1982; Koglin 1992). Der Einfluss der Kristallform, der Teilchengröße, des Wassergehaltes und der spezifischen Oberfläche auf die Schmierwirkung bei der externen Schmierung ist jedoch nicht bekannt.

### **4.2.2.1 Einleitung**

Die externe Schmierung mit Magnesiumstearat Pharma veg (Bärlocher, Unterschleißheim) unter Verwendung der PKB II bei der Tablettierung verschiedener direktverpressbarer Hilfsstoffe wurde von Jahn (2005) ausführlich untersucht und beschrieben.

In dem vorliegenden Versuch wurden zwei Magnesiumstearate mit unterschiedlichen physikochemischen Eigenschaften mittels PKB II versprüht. Der Einfluss der Kristallform, der Teilchengröße, des Wassergehaltes und der spezifischen Oberfläche auf die Schmierwirkung bei der externen Schmierung sollte untersucht werden.

Durch den Einsatz von Natriumstearyl fumarat als weiteres Schmiermittel sollten zwei Fragen beantwortet werden. Kann Natriumstearyl fumarat zur externen Schmierung genutzt werden und welche Sprühdichten sind im Vergleich zu Magnesiumstearat nötig, um eine ausreichende Schmierwirkung zu erzielen?

### **4.2.2.2 Auswahlkriterium Hilfsstoffe**

Bei dem Versuch wurden keine Mischungen, sondern in der pharmazeutischen Industrie gängige direkttablettierbare Hilfsstoffe mit verschiedenen Kompressionseigenschaften verwendet.

Neosorb P60W zeigt durch seine Hygroskopizität eine hohe Klebeneigung an den Stempelwerkzeugen. Mit Zunahme der relativen Luftfeuchtigkeit nimmt diese Eigenschaft immer weiter zu. Gruber (1988) konnte mit Hilfe rasterelektronischer Aufnahmen zeigen, dass Tabletten, die intern geschmiert werden, noch intakte Sorbitolkristalle aufweisen, während bei der externen Schmierung die Kristalle des Zuckeralkohols ihre Identität aufgeben und zu einer homogenen Tablette

plastifizieren.

Als Vertreter der Lactose, dem am häufigsten verwendeten Hilfsstoff, wurde Tablettose 70 ausgewählt. Nach Hölzel (1981) besitzt Lactose infolge ausgeprägter Adhäsion an den Matrizenwänden hohe Friktionskoeffizienten im Presskraftmaximum und beim Tablettenausstoß.

Pearlitol 200 SD und Emcompress Premium wurden aufgrund ihres hohen Schmiermittelbedarfs bei der internen Schmierung ausgewählt.

Obwohl sich Stärke beim Tablettieren durch elastische Deformation und hohe Streßrelaxation auszeichnet, wurde aus der Gruppe der magnesiumstearatempfindlichen Substanzen kein Vertreter ausgewählt. Da Stärkeprodukte ein gewisses Maß an Eigenschmierung besitzen (Gullatz, 1996), sind selbst bei niedrigen Sprühraten nur geringe Ausstoßkräfte messbar (Jahn, 2005).

#### **4.2.2.3 Versuchsdurchführung**

Die Füllstoffe Neosorb P60W, Pearlitol 200 SD, Tablettose 70 und Emcompress Premium wurden bei dieser Versuchsreihe einzeln verpresst. Als Schmiermittel wurden Magnesiumstearat Pharma veg, Mallinckrodt Stearat und Natriumstearyl-fumarat bei unterschiedlichen Sprühraten mit Hilfe der PKB II auf die Oberflächen der Presswerkzeuge gesprüht, wobei immer mit der niedrigsten Sprührate begonnen wurde.

Um wetterbedingte Schwankungen der Luftfeuchtigkeit zu vermeiden, wurde zum Versprühen der Schmiermittel Druckluft für Atemgeräte verwendet. Die verdichtete Luft, die nahezu keine Luftfeuchtigkeit enthält, sollte bei den Versuchen gleiche Bedingungen gewährleisten sowie die Variabilität der Startwerte minimieren. Das Schmiermittel wurde am Versuchstag unmittelbar vor dem Start des jeweiligen Versuches in den Dosierbehälter der Presskammerbeschichtungsanlage gegeben. Nicht benötigtes Schmiermittel wurde nach Beendigung des Versuches verworfen und der Behälter, die Dosierschnecken sowie alle mit dem Schmiermittel in Berührung kommenden Bauteile sorgfältig gereinigt und bis zum nächsten Versuch vollständig trocknen gelassen. Der Schlauch, der die Verbindung zwischen dem Gerät und der Sprühdüse herstellt, wurde für jedes Schmiermittel gewechselt. Die Schlauchlänge wurde zudem so kurz wie möglich gehalten.

Die PKB II ist von Herstellerseite so ausgelegt, dass der minimale Schmiermittelaustrag 200 g/h beträgt. Um die Sprühraten von 100 bis 1000 g/h zu realisieren, wurde die Presskammerbeschichtungsanlage neu programmiert.

Während der Versuche wurden die Rotordrehzahl, die Vorpresskraft und die Hauptpresskraft nicht variiert. Aufgrund der Erkenntnis, dass eine Veränderung der Fülltiefe einen Einfluss auf die Schmiermittelkonzentration der Tabletten hat (Jahn, 2005), wurde die Fülltiefe bei allen Versuchen konstant gehalten. Die Parameter und Einstellungen an der Tablettenpresse sind der Tabelle 4-2 zu entnehmen.

**Tabelle 4-2:** Parameter und Einstellungen an der Tablettenpresse bei den Versuchen zur externen Schmierung

Parameter	Einstellung
Tablettenpresse	FETTE 102i
Tabletten/h	86.400
Rotordrehzahl	60 U/min
Fülltiefe	7 mm
Hauptpresskraft	20 kN
Vorpresskraft	5 kN

Mit der Maschinensoftware („Galenik-Programm“) wurde zur Ermittlung der Hauptpresskraft, der Vorpresskraft und der Ausstoßkraft aus je 100 Kraftereignissen der Mittelwert sowie die Standardabweichung bestimmt. Bei den Versuchen wurde nach jeder neuen Einstellung 10 Minuten bis zum Probenzug und zur Ermittlung der Hauptpresskraft, Vorpresskraft und Ausstoßkraft gewartet.

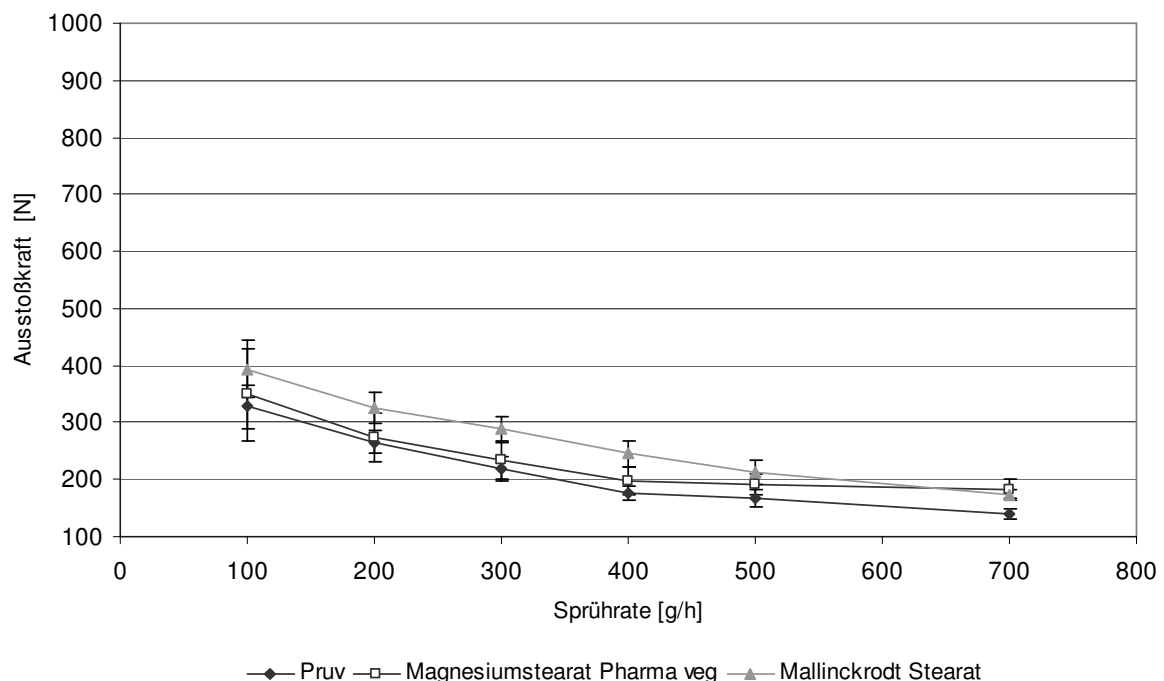
Von je 30 Tabletten pro Einstellung wurde mit dem Tablettenkombinationstester Multicheck Turbo III die Masse, die Höhe, der Durchmesser und die Bruchfestigkeit bestimmt. Die erhaltene Höhe der gewölbten Tabletten wurde in die äquivalente Höhe einer biplanen Tablette umgerechnet. Aus der äquivalenten Höhe, dem Durchmesser und der Bruchfestigkeit wurde die formatunabhängige Tensile Strength berechnet.

Beim Einsatz von Magnesiumstearat als externes Schmiermittel wurde aus jedem Probenzug von je 5 Tabletten die Magnesiumstearatkonzentration mittels Atomabsorptionsspektroskopie bestimmt.

Zur Gehaltsbestimmung von Natriumstearyl fumarat kann die Atomabsorptionsspektroskopie nicht herangezogen werden. Das Europäische Arzneibuch schreibt zur Gehaltsbestimmung von Natriumstearyl fumarat eine wasserfreie Titration mit Perchlorsäure, deren Endpunkt potentiometrisch bestimmt wird, vor. Die bei der externen Schmierung eingesetzten Mengen an Pruv können mit dieser Methode jedoch nicht nachgewiesen werden.

#### 4.2.2.4 Ergebnisse und Auswertung

Die Ausstoßkräfte bei der Tablettierung von Neosorb P60W in Abhängigkeit von der Sprühdosis unter Verwendung der drei getesteten Schmiermittel sind der Abbildung 4-16 zu entnehmen.



**Abbildung 4-16:** Ausstoßkraft von Neosorb P60W Tabletten in Abhängigkeit von der Sprühdosis unter Verwendung der getesteten Schmiermittel

Beim Versprühen des Schmiermittels mittels PKB II nehmen sowohl bei den beiden Magnesiumstearaten als auch bei Natriumstearyl fumarat die Ausstoßkräfte und deren Standardabweichungen mit zunehmender Sprühdrate zunächst deutlich ab. Ab einer Sprühdrate von 400 g/h führt eine weitere Erhöhung der Schmiermittelmenge nur noch zu einer unwesentlichen Reduktion der Ausstoßkräfte. Bei den getesteten Sprühdraten von 100 bis 700 g/h ist dennoch kein Minimum erkennbar.

Die externe Schmierung mit Pruv führt bei allen verwendeten Sprühdraten zu den niedrigsten Ausstoßkräften. Bei Verwendung von Magnesiumstearat Pharma veg als externes Schmiermittel sind die Ausstoßkräfte der Neosorb P60W Tabletten gegenüber denen, die mit Pruv geschmiert werden, leicht erhöht. Trotzdem sind zwischen diesen beiden Schmiermitteln bis zu einer Sprühdrate von 500 g/h keine signifikanten Unterschiede erkennbar. Bei Verwendung von Mallinckrodt Stearat weisen die Ausstoßkräfte bis zu einer Sprühdrate von 400 g/h gegenüber den anderen beiden Schmiermitteln höhere Werte auf. Ab einer Sprühdrate von 500 g/h sind die Kurven der Ausstoßkräfte der beiden Magnesiumstearate nahezu deckungsgleich.

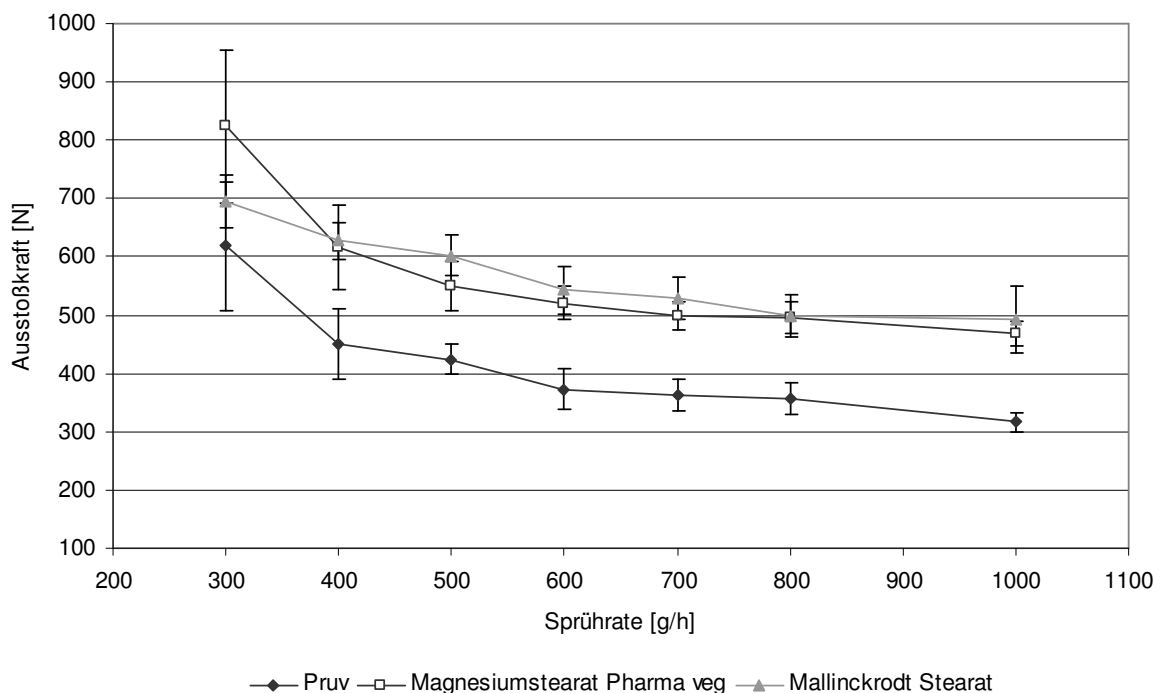
Mit der Erhöhung der Sprühdrate von 100 auf 700 g/h nehmen die Ausstoßkräfte beim Einsatz von Natriumstearyl fumarat von 328 N auf 140 N ab. Bei Magnesiumstearat Pharma veg ist eine Reduktion von 349 N auf 181 N und bei Mallinckrodt Stearat von 394 N auf 175 N zu verzeichnen. Die Ausstoßkräfte und deren Standardabweichung beim Tablettieren von Neosorb P60W sind in den Tabellen 6-1 bis 6-3 des Anhangs zusammengefasst.

Pearlitol 200 SD zeichnet sich durch hohe Reibungskräfte zwischen dem Pressling und der Matrizenwand aus, die sich in hohen Ausstoßkräften widerspiegeln. Um eine Riefenbildung beim Auswurf der Tabletten zu vermeiden, wurde mit einer Mindestsprühdrate von 300 g/h begonnen.

Beim Einsatz der externen Schmierung nehmen mit steigender Sprühdrate die Ausstoßkräfte bei allen drei Schmiermitteln ab. Die deutlichste Abnahme der Ausstoßkräfte ist bei einer Erhöhung der Sprühdrate von 300 auf 400 g/h zu beobachten, trotzdem deuten die bei diesen beiden Sprühdraten hohen Ausstoßkräfte sowie deren hohe Standardabweichungen darauf hin, dass diese Menge an Schmiermittel nicht ausreichend ist (Abbildung 4-17). Die Ausstoßkräfte der beiden verwendeten Magnesiumstearate zeigen bei einer Sprühdrate von 400 bis 1000 g/h einen vergleichbaren Verlauf. Auffällig ist, dass die Ausstoßkräfte beim Einsatz von Natriumstearyl fumarat gegenüber den Ausstoßkräften, die bei Verwendung der

Magnesiumstearate erhalten werden, um circa 150 N niedriger sind.

Über die Versuchsdauer können die Ausstoßkräfte beim Einsatz von Natriumstearyl-fumarat von 619 N auf 316 N, bei Magnesiumstearat Pharma veg von 824 N auf 468 N und bei Mallinckrodt Stearat von 695 N auf 494 N reduziert werden, wenn die Sprühdauer von 300 auf 1000 g/h erhöht wird. Die Ausstoßkräfte sowie deren Standardabweichung bei den unterschiedlichen Sprühdauern sind den Tabellen 6-4 bis 6-6 des Anhangs zu entnehmen.

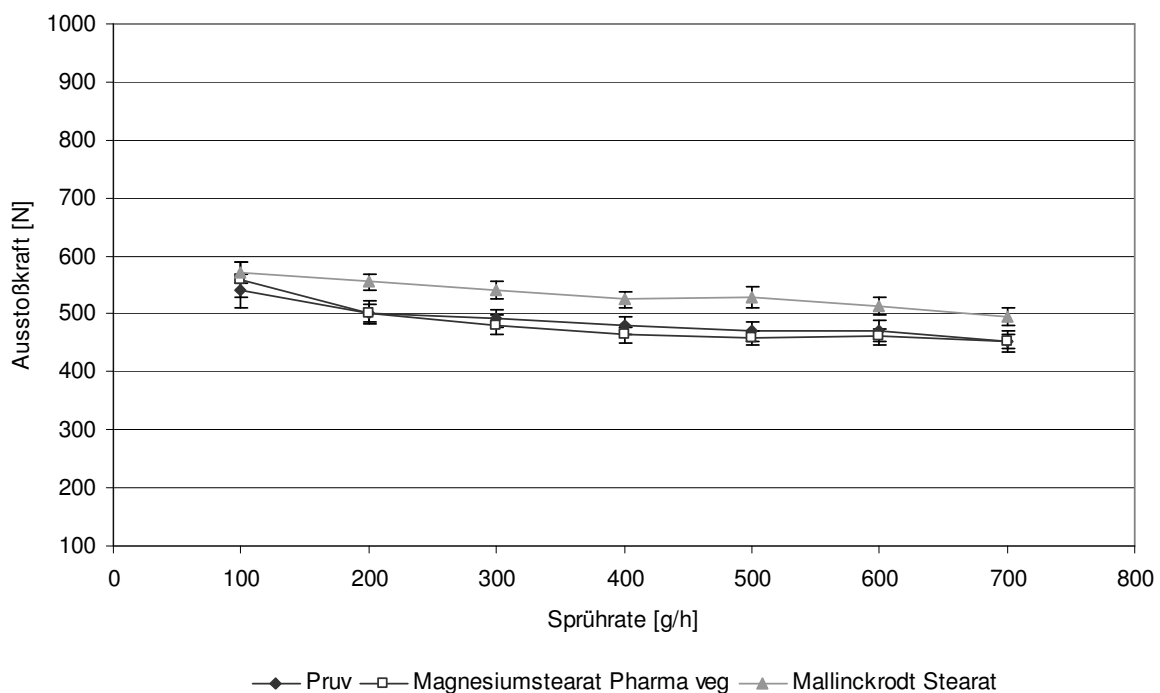


**Abbildung 4-17:** Ausstoßkraft von Pearlitol 200 SD Tabletten in Abhängigkeit von der Sprühdauer unter Verwendung der getesteten Schmiermittel

Der Abbildung 4-18 ist zu entnehmen, dass beim Tablettieren von Tablettose 70 mit steigender Sprühdauer die Ausstoßkräfte unter Verwendung aller drei Schmiermittel nur geringfügig abnehmen. Die Standardabweichungen der Ausstoßkräfte sind über den gesamten Sprühdauerbereich von 100 bis 700 g/h konstant niedrig. Tablettose 70 Tabletten, die extern mit Magnesiumstearat Pharma veg oder mit Pruv geschmiert werden, liefern nahezu identische Ausstoßkräfte. Der Einsatz von Mallinckrodt Stearat führt zu etwas höheren Ausstoßkräften, die aber dennoch in einem akzeptablen Bereich liegen.



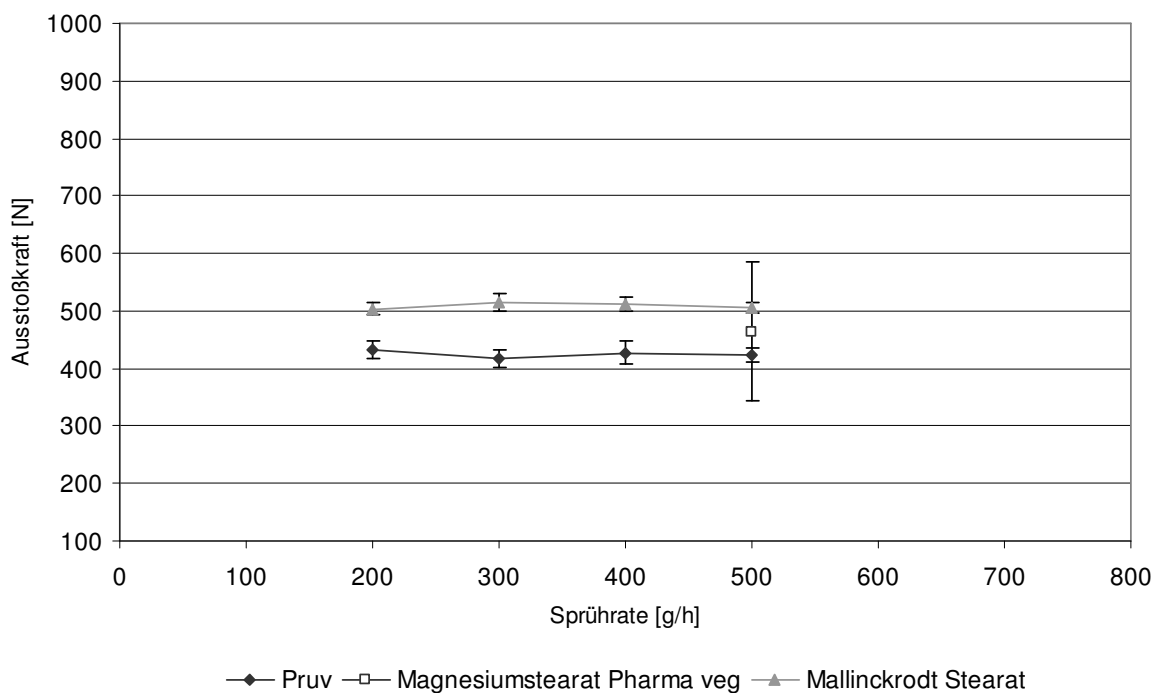
Über die Versuchsdauer nehmen bei Natriumstearylformarat die Ausstoßkräfte von 540 N auf 453 N ab. Bei Anhebung der Sprühdauer von 100 auf 700 g/h ist beim Einsatz von Magnesiumstearat Pharma veg eine Abnahme der Ausstoßkraft von 560 N auf 452 N und bei Mallinckrodt Stearat eine Erniedrigung von 571 N auf 496 N festzustellen. Die bei der Versuchsreihe gemessenen Ausstoßkräfte sowie die berechneten Standardabweichungen sind in den Tabellen 6-7 bis 6-9 des Anhangs zu finden.



**Abbildung 4-18:** Ausstoßkraft von Tabletten 70 Tabletten in Abhängigkeit von der Sprühdauer unter Verwendung der getesteten Schmiermittel

Beim Tablettieren von Emcompress Premium führt eine Erhöhung der Sprühdauer sowohl bei Verwendung von Natriumstearylformarat als auch von Mallinckrodt Stearat als externes Schmiermittel zu keiner Erniedrigung der Ausstoßkräfte. Die niedrigen Standardabweichungen der Ausstoßkräfte bleiben ebenfalls konstant. Der Abbildung 4-19 ist zu entnehmen, dass beim Einsatz von Pruv als Schmiermittel die Ausstoßkräfte deutlich geringer sind als die beim Versprühen von Mallinckrodt Stearat erzielten Ausstoßkräfte. Die Ausstoßkräfte bei Verwendung von Natriumstearylformarat betragen im Mittel 424 N und liegen damit im Schnitt 85 N unter denen von Mallinckrodt Stearat, die im Mittel einen Wert von 509 N aufweisen.

Bei einer Sprütrate von 500 g/h liegt die Ausstoßkraft von Emcompress Premium Tabletten mit dem Schmiermittel Magnesiumstearat Pharma veg zwischen den anderen beiden Schmiermitteln. Die hohe Standardabweichung der Ausstoßkraft resultiert aus den großen Schwankungen der einzelnen Tabletten, die beim Auswerfen der Komprimat aufreten. Zudem kommt es zum Kleben von Emcompress Premium an den Pressflächen der gewölbten Oberstempel, so dass sich während des Tablettiervorganges die Stempel immer weiter belegen. Aus diesem Grund wurde der Versuch bei dieser Sprütrate abgebrochen. Die beim Verpressen von Emcompress Premium erhaltenen Ausstoßkräfte und die dazugehörigen Standardabweichungen sind den Tabellen 6-10 bis 6-12 des Anhangs zu entnehmen.



**Abbildung 4-19:** Ausstoßkraft von Emcompress Premium Tabletten in Abhängigkeit von der Sprütrate unter Verwendung der getesteten Schmiermittel

In den folgenden Tabellen sind die erhaltenen Daten der Versuche zusammengefasst.

Die Messdaten der Neosorb P60W Tabletten bei Verwendung der drei getesteten Schmiermittel in Abhängigkeit von der Sprütrate sind in den Tabellen 4-3 bis 4-5

zusammengefasst. Die Mittelwerte der Pressdrücke an der Vor- und Hauptdruckstation sind über die gesamte Versuchsdauer konstant, allerdings nimmt die Standardabweichung des Hauptpressdruckes beim Verpressen von Neosorb P60W von den untersuchten direkttablettierbaren Füllstoffen den größten Wert an. Der Tabelle 4-4 ist zu entnehmen, dass dies vor allem beim Einsatz von Magnesiumstearat Pharma veg der Fall ist. Die Ursache liegt in einer ungleichmäßigen Befüllung der Matrizen, da kleine Gewichtsschwankungen große Pressdruckschwankungen verursachen (Lammens, 2006). Die Standardabweichungen der Tablettenmassen weisen dementsprechend auch große Werte auf.

**Tabelle 4-3:** Sprütrate [g/h] und Messdaten der Neosorb P60W Tabletten bei Verwendung von Pruv als Schmiermittel

Sprütrate [g/h]	HPD [MPa]		VPD [MPa]		Masse [mg]		TS [N/mm <sup>2</sup> ]	
	MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD
100	312,81	8,79	80,17	2,24	299,60	1,86	11,08	0,09
200	314,38	5,88	78,60	2,63	298,85	1,24	11,03	0,06
300	312,81	7,79	78,60	1,96	299,90	1,76	10,93	0,26
400	315,95	9,45	78,60	1,63	299,96	1,50	10,92	0,33
500	314,38	9,12	77,02	1,85	299,53	1,10	11,00	0,15
700	315,95	9,57	77,02	1,70	298,99	1,42	11,08	0,06

**Tabelle 4-4:** Sprütrate [g/h] und Messdaten der Neosorb P60W Tabletten bei Verwendung von Magnesiumstearat Pharma veg als Schmiermittel

Sprütrate [g/h]	HPD [MPa]		VPD [MPa]		Masse [mg]		TS [N/mm <sup>2</sup> ]	
	MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD
100	317,52	14,29	80,17	3,34	294,06	2,22	10,53	1,46
200	315,95	11,03	77,02	3,57	293,86	2,76	10,77	1,42
300	317,52	12,32	77,02	3,73	294,40	2,12	10,56	1,56
400	317,52	11,11	77,02	3,86	294,30	2,00	10,81	1,05
500	315,95	13,59	75,45	3,30	294,86	2,56	10,84	0,57
700	314,38	11,98	75,45	3,27	294,88	1,57	11,00	0,35

**Tabelle 4-5:** Sprütrate [g/h] und Messdaten der Neosorb P60W Tabletten bei Verwendung von Mallinckrodt Stearat als Schmiermittel

Sprütrate [g/h]	HPD [MPa]		VPD [MPa]		Masse [mg]		TS [N/mm <sup>2</sup> ]	
	MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD
100	314,38	10,85	77,02	3,20	296,65	2,13	10,92	0,26
200	317,52	8,45	77,02	2,81	298,37	2,53	10,85	0,36
300	315,95	9,07	77,02	2,57	297,56	1,81	10,69	0,55
400	315,95	9,42	75,45	2,96	297,35	1,71	10,61	0,78
500	315,95	10,39	75,45	2,57	298,39	2,04	10,84	0,27
700	317,52	9,84	77,02	2,16	298,28	2,00	10,73	0,47

Der Sintereffekt von Sorbitol bei hohen Pressdrücken führt zu sehr festen Komprimaten, die sich in Tensile Strength Werten  $> 10 \text{ N/mm}^2$  widerspiegeln. Die Standardabweichung der Tensile Strength Werte ist bei Verwendung von Pruv am niedrigsten, während die Werte beim Einsatz von Magnesiumstearat Pharma veg stark schwanken und im Mittel die höchsten Werte aufweisen.

Der Pressdruck, die Tablettenmasse und die Tensile Strength der Pearlit 200 SD Tabletten in Abhängigkeit von der Sprütrate sind in den Tabellen 4-6 bis 4-8 aufgelistet.

**Tabelle 4-6:** Sprütrate [g/h] und Messdaten der Pearlit 200 SD Tabletten bei Verwendung von Pruv als Schmiermittel

Sprütrate [g/h]	HPD [MPa]		VPD [MPa]		Masse [mg]		TS [N/mm <sup>2</sup> ]	
	MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD
300	314,38	6,10	78,60	2,19	256,25	1,46	4,11	0,71
400	315,95	5,88	78,60	2,08	256,71	1,19	4,39	0,27
500	314,38	5,85	78,60	2,94	256,70	1,30	4,44	0,36
600	314,38	6,07	77,02	1,81	256,45	1,34	4,50	0,37
700	315,95	6,10	78,60	1,93	256,18	1,50	4,47	0,34
800	317,52	6,19	77,02	2,07	255,97	1,24	4,52	0,26
1000	317,52	5,94	77,02	1,94	255,64	1,16	4,61	0,31

**Tabelle 4-7:** Sprühdhate [g/h] und Messdaten der Pearlitol 200 SD Tabletten bei Verwendung von Magnesiumstearat Pharma veg als Schmiermittel

Sprühdhate [g/h]	HPD [MPa]		VPD [MPa]		Masse [mg]		TS [N/mm <sup>2</sup> ]	
	MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD
300	315,95	5,88	81,74	2,34	245,08	1,00	3,45	0,76
400	314,38	4,90	81,74	1,85	245,87	1,05	4,66	0,26
500	315,95	6,19	81,74	2,64	246,15	1,05	4,73	0,29
600	312,81	4,38	81,74	1,99	246,91	1,00	4,79	0,26
700	315,95	6,26	81,74	1,66	246,36	1,01	4,62	0,27
800	315,95	4,83	81,74	2,16	246,37	0,69	4,55	0,18
1000	315,95	4,36	81,74	1,88	245,74	1,03	4,74	0,19

**Tabelle 4-8:** Sprühdhate [g/h] und Messdaten der Pearlitol 200 SD Tabletten bei Verwendung von Mallinckrodt Stearat als Schmiermittel

Sprühdhate [g/h]	HPD [MPa]		VPD [MPa]		Masse [mg]		TS [N/mm <sup>2</sup> ]	
	MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD
300	315,95	4,83	75,45	1,64	259,93	0,64	4,33	0,64
400	314,38	4,28	75,45	1,62	259,64	0,51	4,72	0,29
500	315,95	5,78	77,02	1,92	260,39	0,98	4,79	0,30
600	312,81	5,41	78,60	1,60	259,81	0,83	4,74	0,37
700	315,95	6,35	77,02	1,83	260,68	1,02	4,61	0,35
800	315,95	5,66	77,02	1,99	259,86	1,04	4,61	0,28
1000	315,95	4,98	77,02	2,23	260,13	0,74	4,92	0,36

Die Tablettenmasse und der Pressdruck sowie die dazugehörigen Standardabweichungen sind bei der externen Schmierung mit Natriumstearylformarat und den beiden Magnesiumstearaten, aufgrund einer gleichmäßigen Befüllung der Matrizen, konstant.

Bei einer Mindestsprühdhate von 300 g/h sind die Tensile Strength Werte bei allen drei Schmiermitteln gegenüber den anderen Sprühdhaten geringer und die dazugehörigen Standardabweichungen deutlich größer. Durch die ungenügende Schmierung bei dieser Sprühdhate weisen die Tabletten eine deutliche Riefenbildung auf, die sich in

niedrigen Werten für die Bruchfestigkeit äußert. Die Bruchfestigkeiten der einzelnen Tabletten variieren zudem stark. Da die Bruchfestigkeit in die Berechnung der formatunabhängigen Tensile Strength einfließt, spiegelt sich dies in niedrigen Mittelwerten mit einer hohen Standardabweichung wieder. Beim Versprühen von Magnesiumstearat Pharma veg mittels PKB II und einer Schmiermittelaustragung von 300 g/h beträgt der Mittelwert der Ausstoßkraft 823,75 N und die dazugehörige Standardabweichung 132,32 N (Abbildung 4-17), so dass hierdurch der niedrige Wert von  $3,45 \text{ N/mm}^2$  für die Tensile Strength resultiert (Tabelle 4-7).

Die Standardabweichungen von Vor- und Hauptpressdruck sowie der Tablettenmasse sind beim Einsatz von Natriumstearyl fumarat als externes Schmiermittel gegenüber den beiden Magnesiumstearaten leicht erhöht, liegen aber in einem akzeptablen Bereich (Tabelle 4-6).

Beim Tablettieren von Tablettose 70 unter Verwendung der Presskammerbeschichtung sind zwischen den getesteten Schmiermitteln nur geringfügige Unterschiede in den Ausstoßkräften zu beobachten (Abbildung 4-18). Beim Einsatz von Natriumstearyl fumarat und den beiden Magnesiumstearaten sind die Abweichungen der Masse der Tabletten, der Tensile Strength Werte und der Pressdrücke sowie deren Standardabweichungen ebenfalls minimal.

**Tabelle 4-9:** Sprühdrate [g/h] und Messdaten der Tablettose 70 Tabletten bei Verwendung von Pruv als Schmiermittel

Sprühdrate [g/h]	HPD [MPa]		VPD [MPa]		Masse [mg]		TS [ $\text{N/mm}^2$ ]	
	MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD
100	314,38	8,08	75,45	2,98	265,08	1,68	3,46	0,31
200	315,95	8,44	77,02	2,96	265,70	1,24	3,51	0,27
300	315,95	8,25	77,02	3,24	264,69	1,23	3,58	0,31
400	315,95	6,76	75,45	2,47	264,97	1,21	3,59	0,34
500	314,38	8,68	75,45	3,28	265,07	1,20	3,54	0,20
600	314,38	6,57	77,02	2,93	264,65	1,33	3,64	0,31
700	315,95	8,97	75,45	3,28	264,75	1,11	3,56	0,33

**Tabelle 4-10:** Sprühdhate [g/h] und Messdaten der Tablettose 70 Tabletten bei Verwendung von Magnesiumstearat Pharma veg als Schmiermittel

Sprühdhate [g/h]	HPD [MPa]		VPD [MPa]		Masse [mg]		TS [N/mm <sup>2</sup> ]	
	MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD
100	314,38	7,89	77,02	2,91	268,38	1,25	3,80	0,29
200	312,81	9,04	80,17	2,89	269,86	1,58	3,96	0,35
300	312,81	7,88	78,60	3,32	269,01	1,43	3,83	0,34
400	314,38	8,65	80,17	3,13	268,85	1,54	3,54	0,33
500	311,24	8,09	78,60	3,22	269,95	1,29	3,60	0,26
600	315,95	8,88	80,17	3,00	268,85	1,56	3,50	0,30
700	311,24	8,84	78,60	2,77	269,13	1,88	3,64	0,31

**Tabelle 4-11:** Sprühdhate [g/h] und Messdaten der Tablettose 70 Tabletten bei Verwendung von Mallinckrodt Stearat als Schmiermittel

Sprühdhate [g/h]	HPD [MPa]		VPD [MPa]		Masse [mg]		TS [N/mm <sup>2</sup> ]	
	MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD
100	314,38	6,73	75,45	2,45	263,77	1,06	3,57	0,29
200	315,95	7,05	77,02	2,80	263,90	1,44	3,68	0,29
300	315,95	7,52	77,02	2,14	264,15	1,20	3,68	0,32
400	315,95	7,39	75,45	2,15	263,79	1,15	3,70	0,28
500	314,38	5,88	75,45	2,33	263,90	0,93	3,62	0,26
600	314,38	5,75	77,02	3,07	264,03	1,40	3,64	0,25
700	315,95	7,17	75,45	2,49	263,13	1,18	3,70	0,26

Auffallend ist, dass Mallinckrodt Stearat, das bei den Ausstoßkräften gegenüber Natriumstearylformarat und Magnesiumstearat Pharma veg leicht erhöhte Werte zeigt, bei den Standardabweichungen des Vor- und Hauptpressdruckes sowie der Tablettenmasse die geringsten Abweichungen zeigt. Magnesiumstearat Pharma veg schneidet bei der Standardabweichung des Vor- und Hauptpressdruckes sowie der Tablettenmasse dagegen am schlechtesten ab. Der Vor- und Hauptpressdruck sowie die Messdaten der Tablettose 70 Tabletten in Abhängigkeit von der Sprühdhate des jeweiligen Schmiermittels sind in den Tabellen 4-9 bis 4-11 wiedergegeben.

Vor- und Hauptpressdruck, Tablettenmasse und Tensile Strength sowie die dazugehörigen Standardabweichungen der Emcompress Premium Tabletten in Abhängigkeit der Sprütrate des Schmiermittels sind den Tabellen 4-12 bis 4-14 zu entnehmen. Die beim Verpressen vom Emcompress Premium mit dem Schmiermittel Magnesiumstearat Pharma veg erhaltenen Tabletten konnten nicht mit dem Multichек Turbo III vermessen werden, da durch das Zusetzen der Pressflächen der gewölbten Oberstempel keine intakten Tabletten erhalten wurden.

**Tabelle 4-12:** Sprütrate [g/h] und Messdaten der Emcompress Premium Tabletten bei Verwendung von Pruv als Schmiermittel

Sprütrate [g/h]	HPD [MPa]		VPD [MPa]		Masse [mg]		TS [N/mm <sup>2</sup> ]	
	MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD
200	315,95	6,70	77,02	2,98	472,13	2,27	2,67	0,24
300	317,52	7,83	75,45	3,03	473,16	2,40	2,68	0,14
400	311,24	7,63	75,45	3,11	472,76	2,25	2,67	0,16
500	312,81	6,43	73,88	3,01	472,10	2,01	2,75	0,15

**Tabelle 4-13:** Sprütrate [g/h] und Messdaten der Emcompress Premium Tabletten bei Verwendung von Magnesiumstearat Pharma veg als Schmiermittel

Sprütrate [g/h]	HPD [MPa]		VPD [MPa]		Masse [mg]		TS [N/mm <sup>2</sup> ]	
	MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD
500	317,52	5,79	80,17	2,17	-	-	-	-

**Tabelle 4-14:** Sprütrate [g/h] und Messdaten der Emcompress Premium Tabletten bei Verwendung von Mallinckrodt Stearat als Schmiermittel

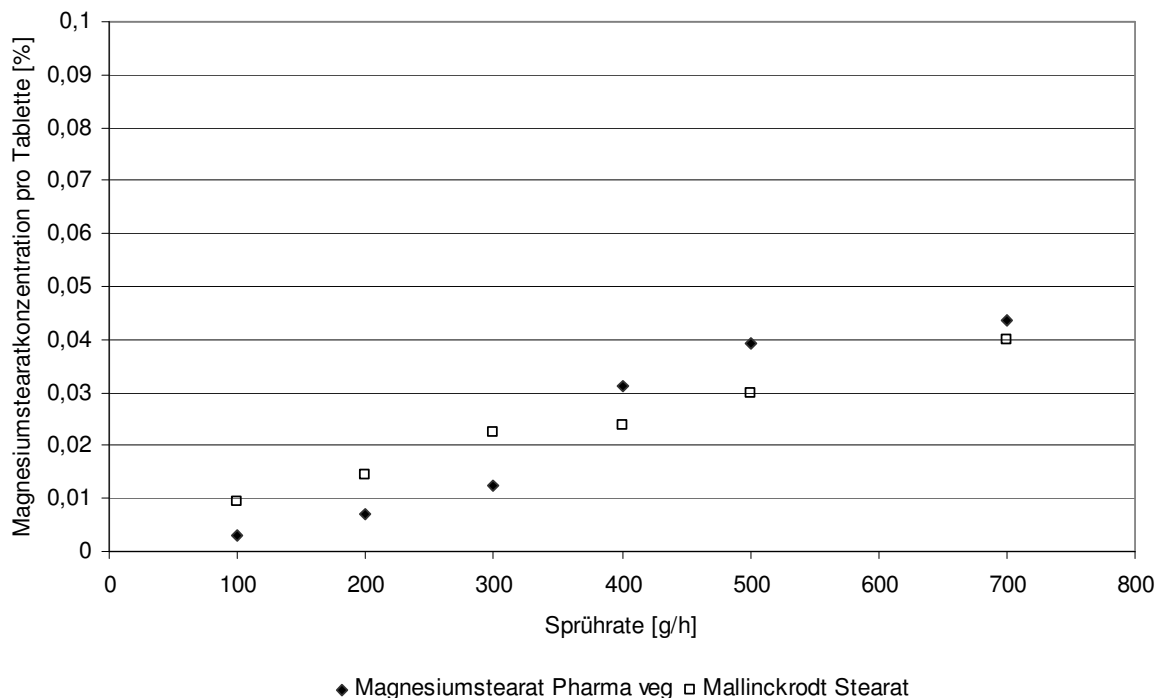
Sprütrate [g/h]	HPD [MPa]		VPD [MPa]		Masse [mg]		TS [N/mm <sup>2</sup> ]	
	MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD
200	312,81	5,94	78,60	2,94	458,93	1,19	3,00	0,18
300	315,95	5,65	80,17	2,69	459,01	1,18	2,90	0,17
400	315,95	6,08	80,17	2,76	461,48	1,17	3,09	0,17
500	314,38	5,81	80,17	2,86	461,87	1,08	2,99	0,17



Die Standardabweichungen von Vor- und Hauptpressdruck sowie der Tablettenmasse sind beim Einsatz von Natriumstearyl fumarat als externes Schmiermittel gegenüber denen von Mallinckrodt Stearat erhöht (Tabelle 4-12). Die Emcompress Premium Tabletten zeichnen sich im Gegensatz zu den Komprimaten, die aus Neosorb P60W, Pearlit 200 SD und Tablettose 70 produziert werden, aufgrund der hohen Partikeldichte von Dicalciumphosphat Dihydrat durch eine höhere Tablettenmasse aus. Die via Pyknometer ermittelten Partikeldichten der eingesetzten Substanzen sind der Tabelle 6-17 des Anhangs zu entnehmen.

Die Tensile Strength Werte beim Einsatz von Pruv als externes Schmiermittel sind gegenüber den Resultaten, die beim Versprühen von Mallinckrodt Stearat mittels PKB II erzielt werden, erniedrigt. Ein Einflussfaktor ist sicherlich das höhere Tablettengewicht, das sich nachteilig auf die Bruchfestigkeit und damit auch auf die Tensile Strength auswirkt.

In Abbildung 4-20 ist die Magnesiumstearatkonzentration pro Tablette in Abhängigkeit von der Sprütrate beim Verpressen von Neosorb P60W dargestellt.

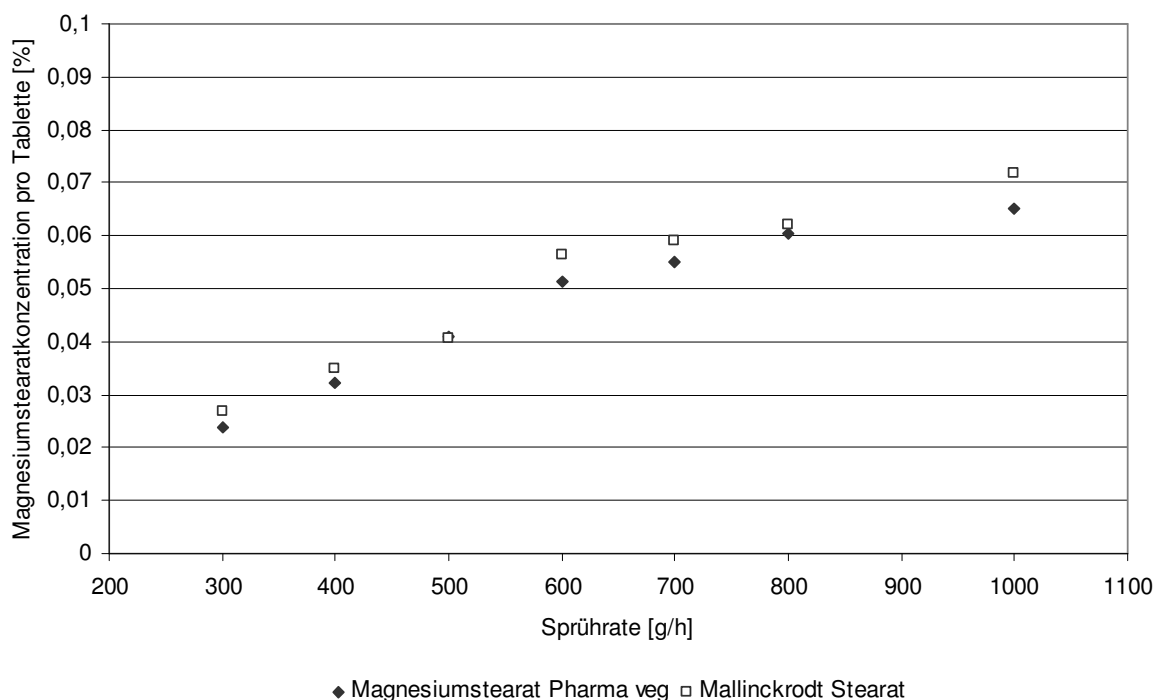


**Abbildung 4-20:** Magnesiumstearatkonzentration pro Tablette in Abhängigkeit von der Sprütrate beim Tablettieren von Neosorb P60W unter Verwendung der beiden Magnesiumstearate

Die Schmiermittelkonzentration pro Tablette steigt sowohl bei Verwendung von Magnesiumstearat Pharma veg als auch beim Einsatz von Mallinckrodt Stearat mit zunehmender Sprührate an.

Neosorb P60W Tabletten, bei denen Magnesiumstearat Pharma veg zur externen Schmierung eingesetzt wird, weisen bei einer Sprührate von 100 bis 300 g/h eine geringere Schmiermittelkonzentration pro Tablette auf als Komprimierte, die Mallinckrodt Stearat als Schmiermittel enthalten. Ab einer Sprührate von 400 g/h kehrt sich das Ergebnis zugunsten der Tabletten, die Mallinckrodt Stearat als Schmiermittel enthalten, um.

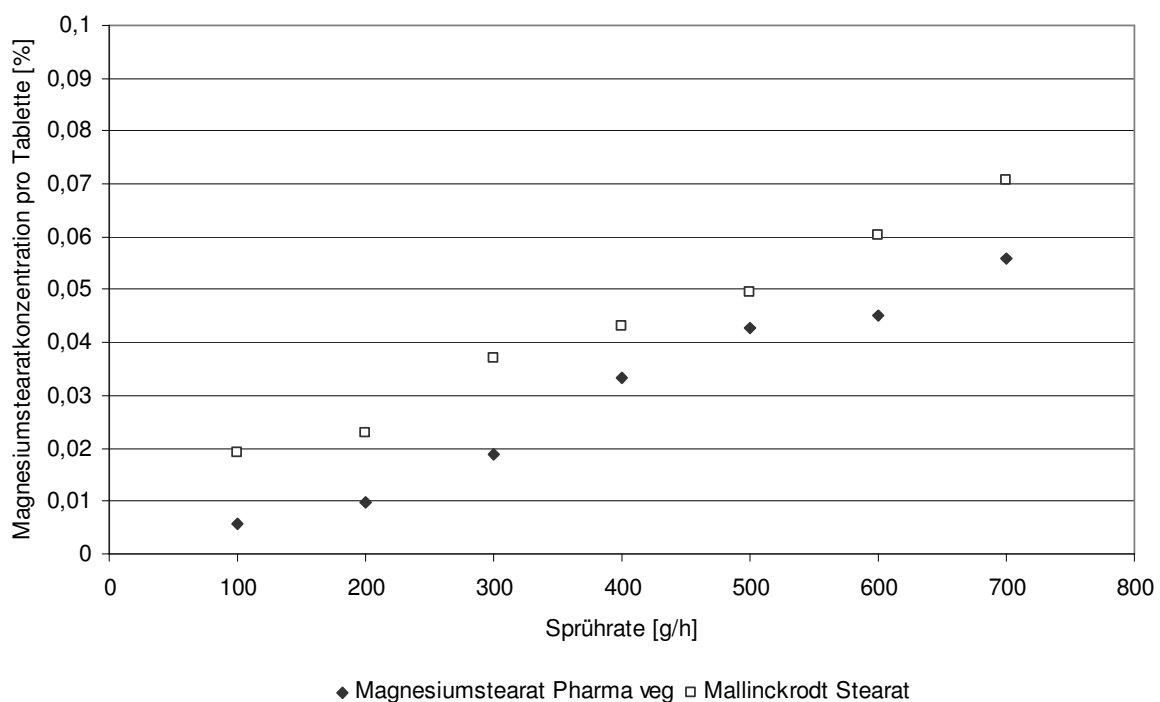
Der Zuckeralkohol Pearlitol 200 SD ist für seinen hohen Schmiermittelbedarf bekannt (Eilbracht, 2001), so dass bei diesem Versuch mit einer Sprührate von 300 g/h begonnen wurde. Die beim Verpressen von Mannitol unter Verwendung der beiden Stearate ermittelten Schmiermittelkonzentrationen sind der Abbildung 4-21 zu entnehmen.



**Abbildung 4-21:** Magnesiumstearatkonzentration pro Tablette in Abhängigkeit von der Sprührate beim Tablettieren von Pearlitol 200 SD unter Verwendung der beiden Magnesiumstearate

Bei konstanter Rotordrehzahl und gleich bleibender Fülltiefe wird der Schmiermittelgehalt der Tabletten ausschließlich durch die Sprütrate bestimmt (Jahn, 2005). Aufgrund dieser Erkenntnis sind die hohen Anfangskonzentrationen von 0,024 % Magnesiumstearat Pharma veg und 0,027 % Mallinckrodt Stearat pro Tablette zum Teil zu erklären.

Mit Erhöhung der Sprütrate ist in beiden Fällen eine lineare Zunahme der Magnesiumstearatkonzentration pro Tablette festzustellen. Pearlitol 200 SD Tabletten, die extern mit Magnesiumstearat Pharma veg oder Mallinckrodt Stearat geschmiert werden, weisen nur minimale Gehaltsunterschiede auf, wobei der Einsatz von Mallinckrodt Stearat bei allen Sprürraten zu etwas höheren Schmiermittelkonzentrationen pro Tablette führt.



**Abbildung 4-22:** Magnesiumstearatkonzentration pro Tablette in Abhängigkeit von der Sprütrate beim Tablettieren von Tablettose 70 unter Verwendung der beiden Magnesiumstearate

Die Magnesiumstearatkonzentration pro Tablette in Abhängigkeit von der Sprütrate beim Tablettieren von Tablettose 70 unter Verwendung der beiden Magnesiumstearate ist in der Abbildung 4-22 dargestellt. Mit Erhöhung der Sprütrate von 100 auf 700 g/h steigt der Magnesiumstearatanteil der Tabletten linear an. Bei

gleicher Sprütrate hängt die Schmiermittelkonzentration jedoch stark von dem eingesetzten Magnesiumstearat ab. Tablettose 70 Tabletten, bei denen Magnesiumstearat Pharma veg durch die PKB II versprüht wird, weisen bei allen Sprühraten einen deutlich geringeren Anteil an Magnesiumstearat pro Tablette auf.

### **4.2.3 Interne Schmierung**

Bei der internen Schmierung wird das Schmiermittel in einem letzten Schritt unter das zu tablettierende Gut gemischt. Die benötigte Schmiermittelmenge hängt von dem eingesetzten Schmiermittel, den Bestandteilen der Pulvermischung und dem Tablettenformat ab.

#### **4.2.3.1 Einleitung**

Die klassische, interne Schmierung, bei der sich das Schmiermittel in der gesamten Pulver- oder Granulatmischung befindet, und die externe Schmierung sollten hinsichtlich ihrer Schmierwirkung miteinander verglichen werden. Der Einfluss der beiden Methoden auf die Tabletteneigenschaft Tensile Strength wurde ebenfalls untersucht.

#### **4.2.3.2 Versuchsdurchführung**

Die Schmiermittel Magnesiumstearat Pharma veg, Mallinckrodt Stearat und Natriumstearyl fumarat wurden dem jeweiligen direkttablettierbaren Hilfsstoff in einem Rhönradmischer für 3 Minuten bei 25 Umdrehungen pro Minute untergemischt. Als Mischbehälter diente ein Fass mit einem Fassungsvermögen von 20 l mit eingebauten Schikanen, wobei der Füllungsgrad maximal 70 % betrug. Das gesiebte Schmiermittel wurde mittig zwischen zwei Fraktionen des Füllstoffes, als sogenannte „Sandwich-Mischung“ zugegeben, um die Adhäsion des Schmiermittels an den Wänden des Mischbehälters so gering wie möglich zu halten und um eine homogene Mischung zu erhalten.

Die zugegebene Schmiermittelmenge richtete sich nach dem Bedarf des jeweiligen Füllstoffes. Neosorb P60W wurde 0,5 % Schmiermittel und Tablettose 70 1 % Schmiermittel zugegeben. Pearlit 200 SD und Emcompress Premium, die für einen höheren Schmiermittelbedarf bekannt sind, wurden mit 1,5 % Schmiermittel versetzt.

Um die Ergebnisse der internen Schmierung mit den Werten der externen Schmierung vergleichen zu können, wurde die Rotordrehzahl, die Vorpresskraft und die Hauptpresskraft nicht verändert. Die Fülltiefe wurde für jeden Füllstoff so

eingestellt, dass die Masse der Tabletten mit denen der externen Schmierung übereinstimmte. Die Parameter und Einstellungen an der Tablettenpresse bei dieser Versuchsreihe sind in der Tabelle 4-15 zusammengestellt.

**Tabelle 4-15:** Parameter und Einstellungen an der Tablettenpresse bei den Versuchen zur internen Schmierung

Parameter	Einstellung
Tablettenpresse	FETTE 102i
Tabletten/h	86.400
Rotordrehzahl	60 U/min
Hauptpresskraft	20 kN
Vorpresskraft	5 kN

Mit der Maschinensoftware („Galenik-Programm“) wurden zur Ermittlung der Hauptpresskraft, Vorpresskraft und der Ausstoßkraft aus je 100 Kraftereignissen der Mittelwert und die Standardabweichung ermittelt.

Von 30 Tabletten pro Einstellung wurde mit dem Tablettenkombinationstester Multichек Turbo III die Masse, die Höhe, der Durchmesser sowie die Bruchfestigkeit bestimmt. Die erhaltene Höhe der Tabletten mit dem Wölbungsradius R 15 wurde in die äquivalente Höhe einer biplanen Tablette umgerechnet. Aus der äquivalenten Höhe, dem Durchmesser und der Bruchfestigkeit wurde die formatunabhängige Tensile Strength berechnet.

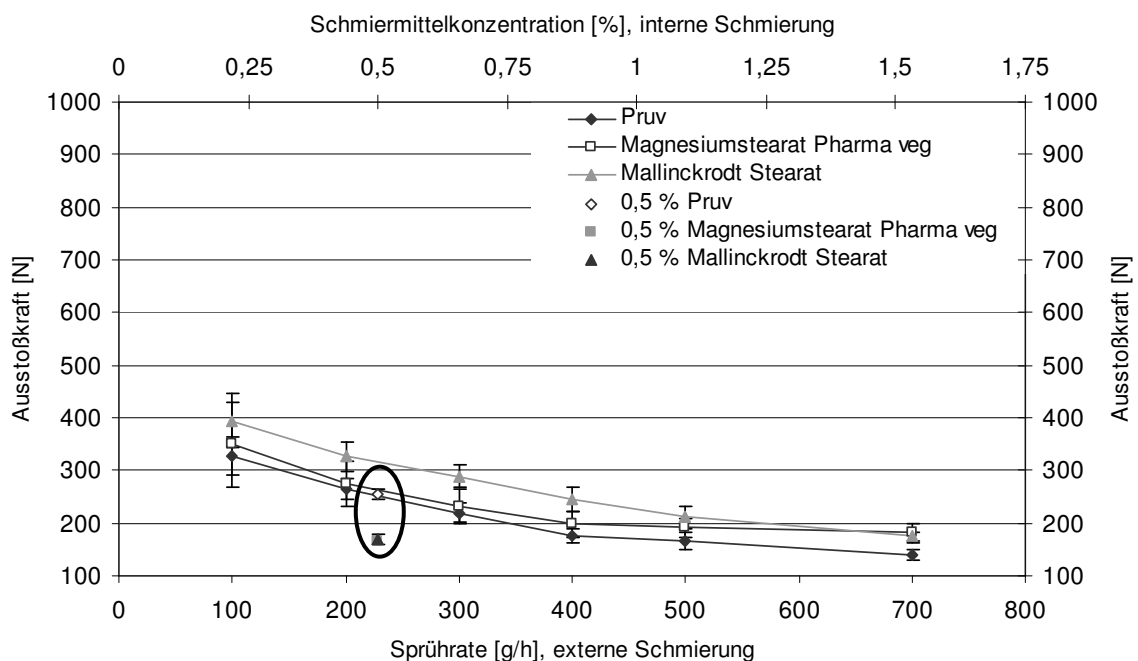
#### 4.2.3.3 Ergebnisse und Auswertung

Die Ergebnisse der externen und der internen Schmierung sind zum direkten Vergleich in einem Diagramm dargestellt. Die Sprühdhate [g/h] der externen Schmierung ist auf der ersten y-Achse, die Schmiermittelkonzentration [%] der internen Schmierung ist auf der zweiten y-Achse aufgetragen. Zur besseren Erkennbarkeit sind die Ergebnisse der internen Schmierung umrandet.

Beim Verpressen von Neosorb P60W ist eine Schmiermittelzugabe von 0,5 % für alle drei getesteten Schmiermittel ausreichend. Die Ausstoßkräfte beim Verpressen von

Neosorb P60W sind in der Abbildung 4-23 zusammengefasst. Die Ausstoßkräfte der beiden Stearate sind mit 165 N für Magnesiumstearat Pharma veg und 170 N für Mallinckrodt Stearat nahezu identisch. Die Ausstoßkraft beim Einsatz von Natriumstearylformurat ist höher als bei den beiden untersuchten Magnesiumstearaten, erreicht aber mit 254 N einen akzeptablen Wert.

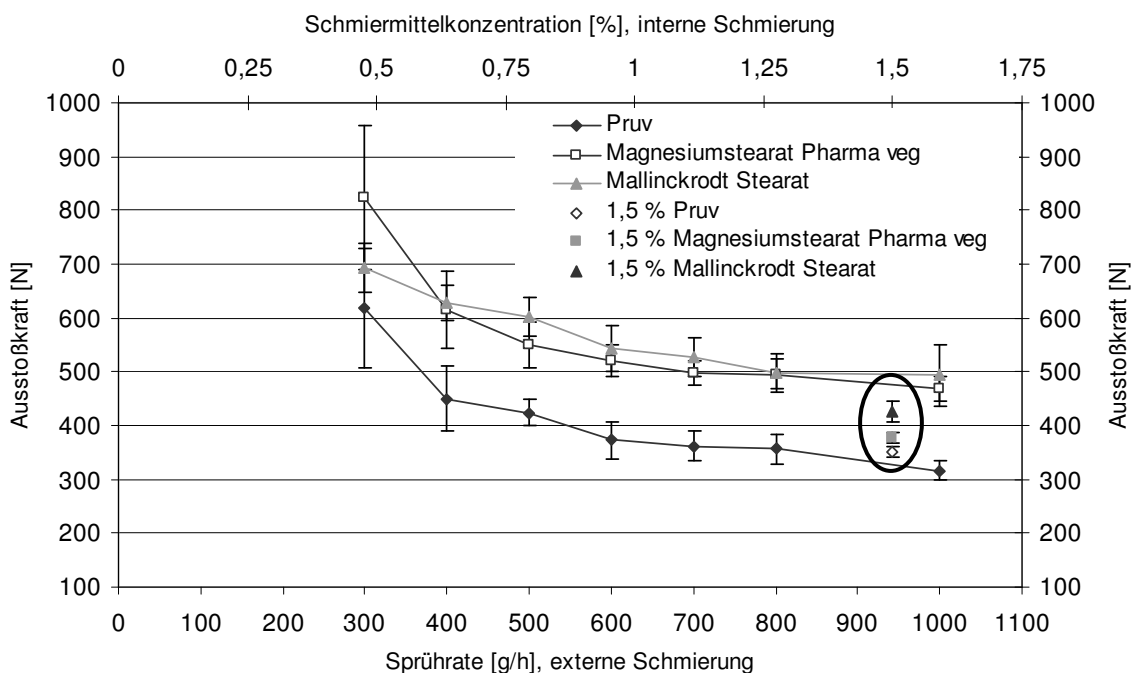
Die Ausstoßkräfte der internen Schmierung mit den beiden Magnesiumstearaten erreichen Werte, die unter denen der externen Schmierung liegen. Die Ausstoßkraft der internen Schmierung mit Pruv erreicht ein Niveau, das sich im Bereich der Sprühdose bei der externen Schmierung befindet. Von den getesteten direkttablettierbaren Substanzen zeigt Neosorb P60W sowohl bei der internen als auch bei der externen Schmierung mit allen Schmiermitteln die niedrigsten Ausstoßkräfte. Eine Erklärung hierfür liegt in dem Verformungsmechanismus von Neosorb P60W. Durch die plastische Deformation des Materials, bei der die Partikel intakt bleiben, hält sich der Schmiermittelbedarf in Grenzen, das sich in den niedrigen Ausstoßkräften widerspiegelt.



**Abbildung 4-23:** Ausstoßkraft von Neosorb P60W Tabletten bei interner und externer Schmierung unter Verwendung verschiedener Schmiermittel

Trotz einer Schmiermittelzugabe von 1,5 % kann Pearlitol 200 SD nur mit Magnesiumstearat Pharma veg problemlos tablettiert werden. Die Ausstoßkraft der internen Schmierung beträgt 376 N und erreicht damit ein Niveau, das deutlich unter dem Ergebnis der externen Schmierung liegt (Abbildung 4-24).

Bei der internen Schmierung mit Mallinckrodt Stearat und Natriumstearylformarat kommt es zu einem Ansetzen des Zuckeralkohols an den Unterstempeln. Mit zunehmender Pressdauer setzen sich die bikonvexen Stempel immer weiter zu, so dass der Versuch nicht beendet werden konnte. Beim Auseinanderbauen zeigt sich, dass sich beim Tablettieren mit Mallinckrodt Stearat 7 der 24 Unterstempel und beim Verpressen von Pruv 22 der 24 Stempel zugesetzt haben.



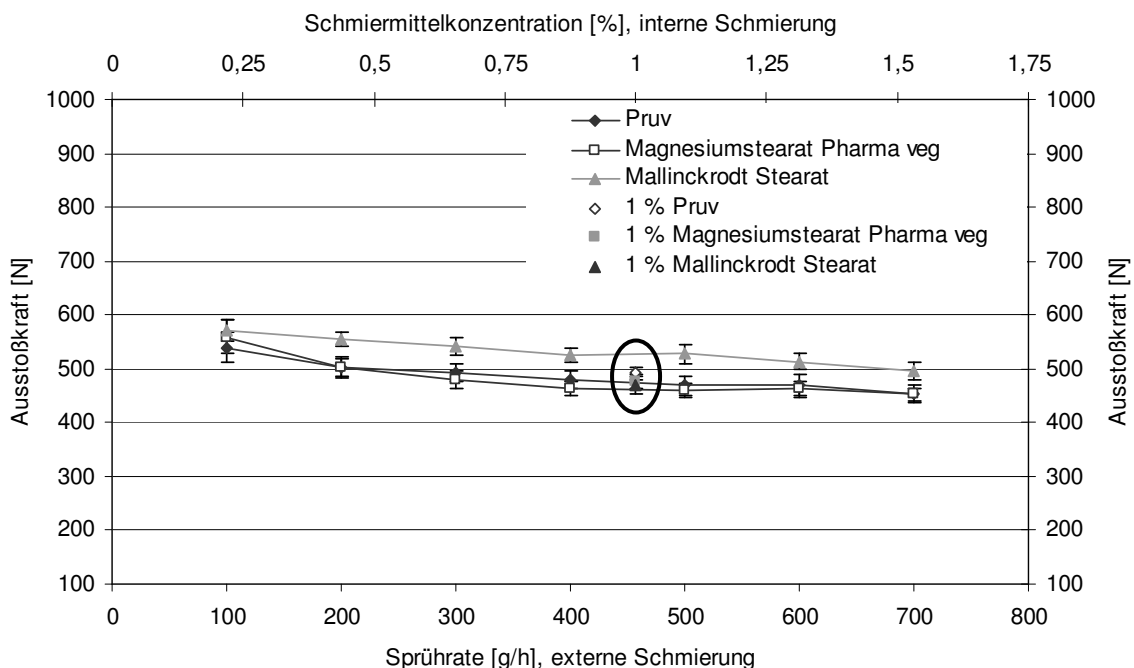
**Abbildung 4-24:** Ausstoßkraft von Pearlitol 200 SD Tabletten bei interner und externer Schmierung unter Verwendung verschiedener Schmiermittel

Bei der internen Schmierung wird Tablettose 70 mit 1 % Schmiermittel gemischt. Die Ausstoßkräfte der drei Schmiermittel beim Tablettieren von Tablettose 70 liegen mit 491 N für Natriumstearylformarat, 476 N für Magnesiumstearat Pharma veg und 470 N beim Einsatz von Mallinckrodt Stearat dicht beieinander.

In Abbildung 4-25 erkennt man, dass die Ausstoßkräfte sowohl bei der internen als auch bei der externen Schmierung bei allen drei Schmiermitteln keine großen



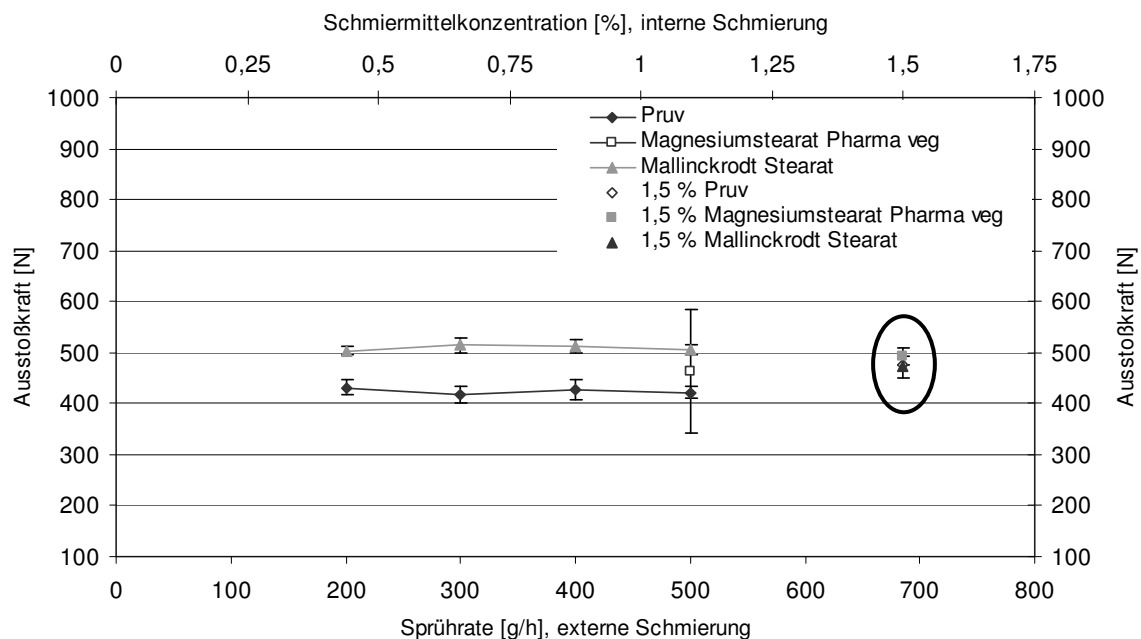
Unterschiede aufweisen. Die Ausstoßkraft der internen Schmierung mit Pruv erreicht einen Wert, der sich im Bereich der Sprühdrate von 200 bis 300 g/h bei Nutzung der Presskammerbeschichtung befindet. Beim Einsatz von Magnesiumstearat Pharma veg liegt die Ausstoßkraft der internen Schmierung auf einem Niveau, das sich im Bereich der Sprühdrate von 300 bis 400 g/h befindet. Die bei der internen Schmierung mit Mallinckrodt Stearat resultierende Ausstoßkraft ist niedriger als diejenige, die beim Einsatz der Presskammerbeschichtung erhalten wird.



**Abbildung 4-25:** Ausstoßkraft von Tablettose 70 Tabletten bei interner und externer Schmierung unter Verwendung verschiedener Schmiermittel

Emcompress Premium ist für einen hohen Schmiermittelbedarf bekannt, so dass bei der internen Schmierung 1,5 % Schmiermittel untergehoben wird. Im Gegensatz zur externen Schmierung kann Emcompress Premium bei der internen Schmierung mit allen drei Schmiermitteln tablettiert werden.

Die Ausstoßkräfte der Schmiermittel zeigen mit 474 N für Pruv, 492 N für Magnesiumstearat Pharma veg und 471 N für Mallinckrodt Stearat nur minimale Unterschiede (Abbildung 4-26)



**Abbildung 4-26:** Ausstoßkraft von Emcompress Premium Tabletten bei interner und externer Schmierung unter Verwendung verschiedener Schmiermittel

Die Messdaten der Neosorb P60W Tabletten bei der internen Schmierung unter Verwendung der drei Schmiermittel sind der Tabelle 4-16 zu entnehmen. Die Standardabweichung des Hauptpressdruckes nimmt, ebenso wie bei der externen Schmierung, einen großen Wert an. Die Tensile Strength Werte aller drei Schmiermittel liegen bei der internen Schmierung unter den Ergebnissen, die beim Einsatz der Presskammerbeschichtungsanlage erzielt werden. Durch den Sintereffekt des Zuckeralkohols resultieren dennoch sehr feste Komprimat.

**Tabelle 4-16:** Schmiermittelkonzentration [%] und Messdaten der Neosorb P60W Tabletten bei der internen Schmierung unter Verwendung der getesteten Schmiermittel

Schmiermittel	HPD [MPa]		VPD [MPa]		Masse [mg]		TS [N/mm <sup>2</sup> ]	
	MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD
1,0 %								
Pruv	312,81	9,76	77,02	2,98	299,12	1,74	9,79	0,41
Pharma veg	315,95	14,02	77,02	2,89	295,47	1,61	10,01	0,22
Mallinckrodt	311,24	9,36	78,60	3,25	301,74	2,32	10,29	0,68

Die Messdaten der Pearlitol 200 SD Tabletten bei Zusatz von 1,5 % Magnesiumstearat Pharma veg sind der Tabelle 4-17 zu entnehmen. Die Standardabweichungen des Pressdruckes an der Vor- und Hauptdruckstation sind gegenüber der externen Schmierung leicht erhöht. Der Wert für die Tensile Strength ist mit  $4,25 \text{ N/mm}^2$  etwas niedriger als beim Einsatz der Presskammerbeschichtungsanlage.

Die bei Verwendung von Natriumstearylformarat und Mallinckrodt Stearat als Schmiermittel erhaltenen Tabletten wurden nicht mittels Multicheck analysiert, da durch das Kleben der Pressmasse an den Unterstempeln keine intakten Komprimat erhalten werden.

**Tabelle 4-17:** Schmiermittelkonzentration [%] und Messdaten der Pearlitol 200 SD Tabletten der internen Schmierung unter Verwendung der getesteten Schmiermittel

Schmiermittel 1,5 %	HPD [MPa]		VPD [MPa]		Masse [mg]		TS [ $\text{N/mm}^2$ ]	
	MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD
Pruv	312,81	6,51	78,60	1,99	-	-	-	-
Pharma veg	314,38	5,97	77,02	2,39	253,85	0,68	4,25	0,18
Mallinckrodt	315,95	6,70	77,02	2,51	-	-	-	-

Während beim Verpressen von Tablettose 70 unter dem Einsatz der PKB II zwischen den Schmiermitteln nur minimale Abweichungen auftreten, sind bei der internen Schmierung deutliche Unterschiede festzustellen. Der Tabelle 4-18 ist zu entnehmen, dass beim Einsatz von Mallinckrodt Stearat beim Vor- und Hauptpressdruck als auch bei der Tablettenmasse die niedrigsten Standardabweichungen resultieren.

Aufgrund der starken Variabilität der Tablettenmassen weist Natriumstearylformarat auch beim Hauptpressdruck starke Schwankungen auf, die sich in hohen Standardabweichungen äußern. Auch bei der Tensile Strength schneidet Pruv schlechter ab als die beiden Stearate. Die Werte der formatunabhängigen Tensile Strength sowie die dazugehörige Standardabweichung liefern bei den getesteten Magnesiumstearaten dagegen fast identische Resultate.

**Tabelle 4-18:** Schmiermittelkonzentration [%] und Messdaten der Tablettose 70 Tabletten bei der internen Schmierung unter Verwendung der getesteten Schmiermittel

Schmiermittel 1,0 %	HPD [MPa]		VPD [MPa]		Masse [mg]		TS [N/mm <sup>2</sup> ]	
	MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD
Pruv	315,95	9,47	77,02	2,80	270,83	4,37	3,06	0,47
Pharma veg	312,81	8,95	78,60	3,47	267,02	2,25	3,31	0,17
Mallinckrodt	312,81	6,35	80,17	2,66	266,58	1,36	3,25	0,15

In der Tabelle 4-19 sind die Messdaten der Emcompress Premium Tabletten bei der internen Schmierung zusammengefasst. Unter Einsatz der klassischen, internen Schmierung kann Emcompress Premium mit allen drei Schmiermitteln problemlos verpresst werden. Die Standardabweichungen des Pressdruckes an der Vor- und Hauptdruckstation erreichen sowohl bei Natriumstearylformarat als auch bei den Magnesiumstearaten Werte, die deutlich größer sind als diejenigen, die bei der externen Schmierung erhalten werden.

**Tabelle 4-19:** Schmiermittelkonzentration [%] und Messdaten der Emcompress Premium Tabletten der internen Schmierung unter Verwendung der getesteten Schmiermittel

Schmiermittel 1,0 %	HPD [MPa]		VPD [MPa]		Masse [mg]		TS [N/mm <sup>2</sup> ]	
	MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD
Pruv	315,95	9,92	83,31	5,07	474,35	3,48	2,40	0,17
Pharma veg	315,95	8,18	78,60	2,48	471,99	2,24	2,75	0,15
Mallinckrodt	317,52	10,79	80,17	3,82	466,18	2,12	2,81	0,17

#### 4.2.4 Zusammenfassung

Die auf dem Markt befindlichen Magnesiumstearate zeichnen sich durch unterschiedliche physikochemische Eigenschaften aus. Die beiden in diesem Versuch verwendeten Stearate, die auch in der pharmazeutischen Industrie weit verbreitet sind, unterscheiden sich hinsichtlich ihres Habitus, ihrer Partikelgröße, ihres Wassergehaltes und ihrer spezifischen Oberfläche.

Das amorphe Magnesiumstearat Pharma veg zeigt in der rasterelektronischen Aufnahme unregelmäßig geformte, schollenartige Bruchstücke mit einer heterogenen Partikelgrößenverteilung von 5-35  $\mu\text{m}$ . Das kristalline Mallinckrodt Stearat liegt in Form von Plättchen mit einer Teilchengrößenverteilung von 3-15  $\mu\text{m}$  vor, die sich teilweise zu schichtartigen Agglomeraten zusammenlagern.

Bei dem Magnesiumstearat Pharma veg erfolgt der Wasserverlust in einem einstufigen Prozess. Das oberflächlich adsorbierte Wasser wird in einem schleichenden Prozess über ein breites Temperaturintervall abgegeben. Im Röntgendiffraktogramm von Mallinckrodt Stearat liegen die Peaks dicht beieinander und sind nicht komplett aufgespalten. Dies deutet nach Steffens (1978) auf einen geringen Wassergehalt hin. Tatsächlich ist der Wassergehalt niedriger als der von Magnesiumstearat Pharma veg. Des Weiteren erfolgt der Wasserverlust in zwei Stufen. Das plättchenförmige Dihydrat zeigt zunächst ein schwach endothermes Signal im Bereich von 80-90  $^{\circ}\text{C}$ , das auf die Abgabe von oberflächlich adsorbiertem Wasser hindeutet. Über einen Temperaturbereich von 110-130  $^{\circ}\text{C}$  verdunstet das Kristallwasser. Die Ergebnisse stimmen mit früheren Resultaten von Steffens (1978) und Ertel (1988a) überein. Allerdings ist ein Vergleich der thermoanalytischen Ergebnisse mit denen früherer Untersuchungen schwierig, da aufgrund des komplex zusammengesetzten Fettsäuregemisches Unterschiede auftreten können.

Die spezifische Oberfläche von Magnesiumstearat Pharma veg beträgt 2,51  $\text{m}^2/\text{g}$ . Demgegenüber weist Mallinckrodt Stearat aufgrund der Morphologie der Teilchen mit 12,73  $\text{m}^2/\text{g}$  eine deutlich größere spezifische Oberfläche auf, die außerhalb der Spezifikation des Europäischen Arzneibuches liegt.

Gegen die zahlreichen auf dem Markt existierenden Magnesiumstearate ist die Auswahl an Lieferanten für Natriumstearyl fumarat deutlich geringer. Neben dem verwendeten Pruv (JRS Pharma, Rosenberg) ist noch LubriSanaq (Pharmatrans

Sanaq AG, Basel, Schweiz) kommerziell erhältlich. Zudem weisen die Handelsprodukte hinsichtlich ihrer physikochemischen Eigenschaften keine große Variabilität auf. Das kristalline Natriumstearyl fumarat liegt in Form von flachen abgerundeten Plättchen mit einer Teilchengröße von 2-20 µm vor.

Das Kristallwasser verdampft in einem einstufigen Prozess. Im Gegensatz zu den beiden Magnesiumstearaten tritt der Wasserverlust erst bei Temperaturen von über 100 °C ein. Der Gesamtwassergehalt beträgt 3,0 % und liegt damit unter dem Niveau der beiden Stearate.

Die durch Gasadsorptionsmethode nach Brunner, Emmet und Teller gemessene spezifische Oberfläche beträgt 1,49 m<sup>2</sup>/g.

Die gemessenen Ergebnisse der physikochemischen Eigenschaften von Pruv liegen alle innerhalb der Spezifikation des Europäischen Arzneibuches, das einen Wassergehalt von ≤ 5 % und eine spezifische Oberfläche von 1,2-2,0 m<sup>2</sup>/g fordert.

Die verwendeten Füllstoffe Neosorb P60W, Pearlitol 200 SD und Tablettose 70 konnten problemlos unter Verwendung der Presskammerbeschichtung tablettiert werden. Wie zu erwarten, führt eine Erhöhung der Sprühdrate bei den drei Substanzen zu einer Abnahme der Ausstoßkraft. Hinsichtlich der erforderlichen Sprühdrate, Ausstoßkraft und Abnahme der Ausstoßkraft bei Erhöhung der Sprühdrate weisen die drei Hilfsstoffe jedoch deutliche Unterschiede auf.

Neosorb P60W zeigt von den untersuchten Substanzen den geringsten Schmiermittelbedarf. Bei 100 g/h liegt die Ausstoßkraft für die beiden Magnesiumstearate und Pruv zwischen 327 und 394 N. Die Ausstoßkraft und deren Standardabweichung nehmen bis zu einer Sprühdrate von 400 g/h zunächst deutlich ab. Bei einer weiteren Erhöhung der Sprühdrate kommt es nur noch zu einer geringfügigen Abnahme der Ausstoßkraft. Die Ausstoßkräfte bei der Tablettierung von Neosorb P60W in Abhängigkeit von der Sprühdrate liegen bei allen drei Schmiermitteln nah beieinander. Dennoch kann man sagen, dass Pruv bei allen Sprühdraten das beste Ergebnis liefert, während die Verwendung von Mallinckrodt Stearat zu den höchsten Ausstoßkräften führt.

Pearlitol 200 SD zeigt von den untersuchten Füllstoffen den größten Schmiermittelbedarf. Um eine Riefenbildung beim Auswurf der Tabletten zu vermeiden, wurde mit einer Mindestsprühmenge von 300 g/h begonnen. Trotzdem deuten die hohen

Ausstoßkräfte sowie deren Standardabweichungen darauf hin, dass diese Menge noch nicht ausreichend ist. Die Ausstoßkräfte von Magnesiumstearat Pharma veg und Mallinckrodt Stearat zeigen bei Erhöhung der Sprütrate von 400 bis 1000 g/h einen vergleichbaren Verlauf, wobei die Ausstoßkräfte bei dem Einsatz von Magnesiumstearat Pharma veg immer etwas niedriger sind. Pruv ist zur externen Schmierung von Pearlitol 200 SD am Besten geeignet, da die Ausstoßkräfte gegenüber den Stearaten um circa 150 N niedriger sind.

Beim Tablettieren von Tablettose 70 nehmen bei allen drei Schmiermitteln mit steigender Sprütrate die Ausstoßkräfte nur geringfügig ab. Die Ausstoßkraft nimmt bei den getesteten Sprürraten von 100 bis 700 g/h einen Wert von circa 500 N ein. Magnesiumstearat und Pruv liefern nahezu identische Resultate, während der Einsatz von Mallinckrodt Stearat zu minimal höheren Ausstoßkräften führt.

Beim Verpressen vom Emcompress Premium kommt es zu zwei Überraschungen. Zum einen führt die Verwendung von Magnesiumstearat Pharma veg selbst bei einer Sprütrate von 500 g/h zum Kleben von Emcompress Premium an den Pressflächen der Oberstempel. Des Weiteren resultiert weder bei Natriumstearylformarat noch bei Mallinckrodt Stearat aus der Erhöhung der Sprütrate eine Erniedrigung der Ausstoßkräfte. Pruv schneidet als Schmiermittel deutlich besser ab, da die erhaltenen Ausstoßkräfte im Vergleich zum Mallinckrodt Stearat deutlich niedriger sind.

Auffällig ist, dass Pruv bei Substanzen mit sprödebrüchigem Deformationsverhalten (Emcompress Premium und Pearlitol 200 SD) bei der externen Schmierung den Magnesiumstearaten deutlich überlegen ist.

Die Verwendung der Druckluft für Atemgeräte, die nahezu keine Feuchtigkeit enthält und wetterbedingte Schwankungen der Luftfeuchtigkeit vermeiden sollte, brachte nicht den gewünschten Erfolg. Zwar kommt es beim Tablettieren von Pearlitol 200 SD nur zu einer geringfügigen Abweichung der Startwerte, jedoch ist dieses Ergebnis beim Verpressen von Neosorb P60W und Tablettose 70 nicht reproduzierbar. In diesen beiden Fällen kommt es zu einer großen Abweichung der Startwerte voneinander.

Die durch Atomabsorptionsspektroskopie bestimmte Magnesiumstearatkonzentration der Tabletten liegt bei allen getesteten Sprürraten deutlich unterhalb der Konzentration, die bei der klassischen internen Schmierung benötigt wird. Wie zu

erwarten, nimmt die Schmiermittelkonzentration pro Tablette bei beiden Stearaten mit Zunahme der Sprütrate zu.

Beim Tablettieren von Neosorb P60W und einer Sprütrate von 100 g/h beträgt die Schmiermittelkonzentration pro Tablette sowohl bei Magnesiumstearat Pharma veg als auch bei Mallinckrodt Stearat unter 0,01 %. Im Laufe des Versuches und der damit verbundenen Erhöhung der Sprütrate auf 700 g/h steigt die Konzentration auf 0,044 % bei Mallinckrodt Stearat bzw. 0,041 % bei Magnesiumstearat Pharma veg an.

Beim Verpressen von Pearlitol 200 SD weisen die Tabletten, die extern mit Magnesiumstearat Pharma veg oder Mallinckrodt Stearat geschmiert werden, bei allen Sprütraten nur minimale Gehaltsunterschiede auf. Allerdings liefert die Verwendung von Magnesiumstearat Pharma veg bei allen Sprütraten niedrigere Schmiermittelkonzentrationen pro Tabletten. Die Konzentration pro Tablette beträgt bei Magnesiumstearat Pharma veg bei einer Sprütrate von 300 g/h 0,024 % und steigt auf 0,065 %, wenn die Sprütrate auf 1000 g/h erhöht wird. Die Werte pro Tablette bei Nutzung von Mallinckrodt Stearat betragen bei den gleichen Sprütraten 0,027 % beziehungsweise 0,072 %.

Die Magnesiumstearatkonzentration pro Tablette in Abhängigkeit von der Sprütrate weist beim Tablettieren von Tablettose 70 unter Verwendung der beiden Magnesiumstearate die größte Diskrepanz auf. Tabletten, bei denen Magnesiumstearat Pharma veg mittels PKB II versprüht wurde, weisen bei allen untersuchten Sprütraten eine geringere Schmiermittelkonzentration pro Tablette auf. Bei einer Sprütrate von 100 g/h beträgt der Anteil in den Tabletten 0,006 %. Mit der Erhöhung der Sprütrate auf 700 g/h steigt der Anteil pro Tablette auf 0,056 %. Demgegenüber liegt der Anteil bei 0,019 % und 0,071 %, wenn Mallinckrodt Stearat als Schmiermittel zur externen Schmierung eingesetzt wird.

Ein Nachteil ist die Tatsache, dass bei Verwendung der Presskammerbeschichtung jede Tablette eine unterschiedliche Menge an Schmiermittel enthält, die innerhalb bestimmter Grenzen variiert. Ohne die Angabe der Schmiermittelkonzentration pro Tablette ist die Zulassung eines Arzneimittels jedoch nicht möglich. Aus diesem Grund wird bei Verwendung der externen Schmierung der Schmiermittelgehalt in Form eines Bereiches angegeben, innerhalb dessen Grenzen sich der Gehalt der Tabletten bewegen darf.



Allerdings führt die Verwendung der Presskammerbeschichtung zu einer Reduktion der Schmiermittelmenge in den Tabletten von circa 90 %. Die Senkung des Schmiermittelgehaltes in den Tabletten wirkt sich zudem sehr positiv auf die physikalischen Eigenschaften der Tabletten aus.

## **4.3 Fill-O-Matik Untersuchungen**

### **4.3.1 Einleitung**

Das Europäische Arzneibuch fordert bei einzeldosierten Arzneiformen die Prüfung auf Gleichförmigkeit der Masse (2.9.5) beziehungsweise die Prüfung auf Gleichförmigkeit des Gehaltes (2.9.6). Eine optimale, gleichmäßige Befüllung der Matrizen ist Voraussetzung zur Produktion von Tabletten, die diesen Anforderungen entsprechen. Das Befüllungssystem von Rundlauftablettenpressen ist aus diesem Grund heutzutage mit mechanisch beweglichen Rührwalzen, Rührsternen oder Rührflügelrädern (Ritschel, 2002) ausgestattet.

Die Herstellung von Tabletten auf einer Tablettenpresse erfolgt durch axiale Verdichtung eines Haufwerkes (Kraas, 2005) in der Matrize durch den Ober- und den Unterstempel. Da es sich um einen volumendosierten Prozess handelt, resultieren aus einer ungleichmäßigen Befüllung Presskraftschwankungen. Nach Lammens (2006) verursachen kleine Gewichtsschwankungen große Presskraftschwankungen. Bei einer zu geringen Füllung der Matrize wird auf den Pressling eine geringere Presskraft ausgeübt, während bei einer Überfüllung eine größere Presskraft auf das Komprimat einwirkt. Eine ungleichmäßige Matrizenbefüllung äußert sich in einer hohen relativen Standardabweichung der Hauptpresskraft, während der Wert der relativen Standardabweichung mit Zunahme der Befüllungsgüte immer weiter abnimmt (Eilbracht, 2001). Die Güte der Matrizenbefüllung hängt neben der Fließfähigkeit der Tablettiermischung (Freeman, 2009), der Rotordrehzahl, dem Füllschuhsystem auch von der Drehzahl der Fill-O-Matik ab (Steffens, 1990).

Eine hohe Fill-O-Matik Drehzahl kann einen negativen Einfluss auf die Tensile Strength der Tabletten haben, da sich die rotierenden Flügelräder beim Befüllen der Matrizen wie Zwangsmischer verhalten (Jahn, 2005). Bei schmiermittelempfindlichen Substanzen ist dieser Effekt mit zunehmender Drehzahl, also höherer Mischintensität besonders ausgeprägt. Sprödbürchige Materialien bilden beim Verpressen genügend neue Oberflächen mit freien Bindungsvalenzen, so dass der Einfluss der Fill-O-Matik Geschwindigkeit auf die Tensile Strength geringer ist.

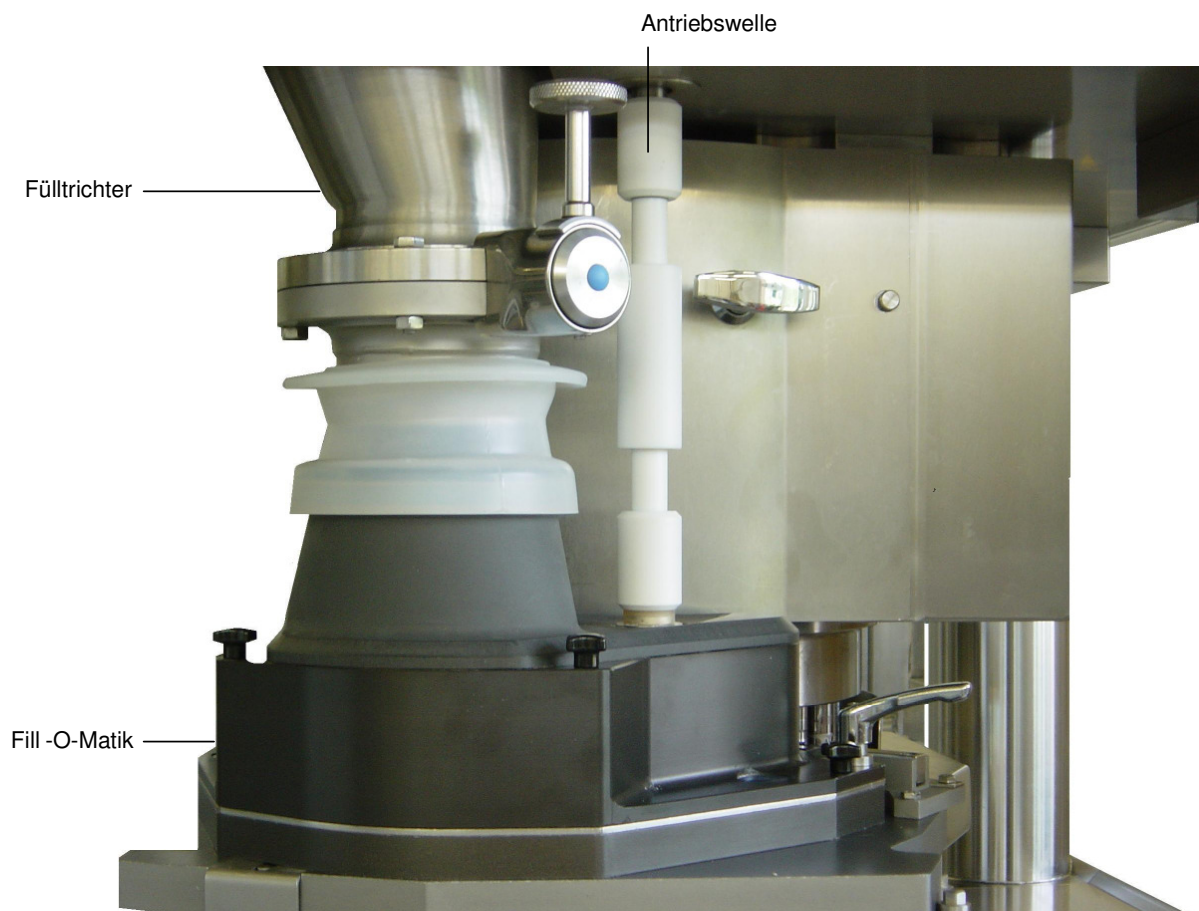
In dieser Versuchsreihe wurden das Fließverhalten und die Verweildauer des Tablettiergutes in den beiden erhältlichen Fill-O-Matik Typen (FETTE Compacting,

Schwarzenbek) untersucht. Die Fill-O-Matik aus Aluminium und die Fill-O-Matik aus VA-Stahl, die bei Tablettenpressen mit Wash-In-Place (WIP) Funktion eingesetzt wird, sowie der Einfluss verschiedener Radtypen und Dichtesegmente wurden getestet.

#### 4.3.2 Rührflügelfüllschuh

Die erhältlichen Rührflügelfüllschuhe werden unter dem Namen Fill-O-Matik vertrieben.

In Abbildung 4-27 ist der Dreikammerfüllschuh aus Aluminium im eingebauten Zustand dargestellt. Der Fülltrichter ist mit der Fill-O-Matik über eine flexible Gummidichtung verbunden. Die Räder der Fill-O-Matik werden über die Antriebswelle in Rotation versetzt. Die Drehzahl der Fill-O-Matik wird über das Bedienterminal der Tablettenpresse gesteuert und kann je nach Produkt von 10-120 Umdrehungen pro Minute variiert werden.

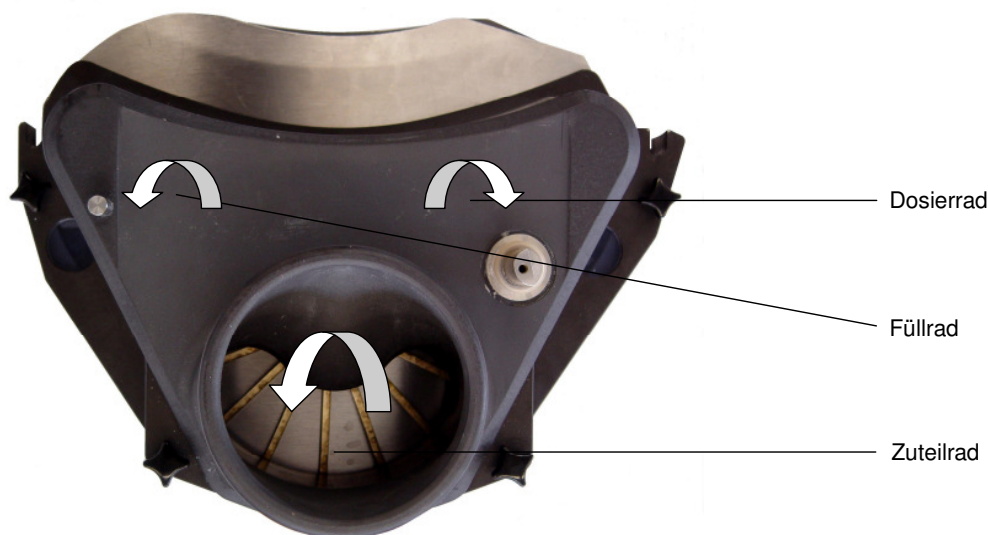


**Abbildung 4-27:** Fill-O-Matik im eingebauten Zustand (eigenes Fotomaterial)

Das aus dem Fülltrichter nachfließende Pulver wird durch das Zuteilrad durch die Öffnungen der Zwischenplatte in die darunter liegenden Kammern befördert. Bei der Passage des Füllrades befinden sich die Unterstempel am untersten Punkt der Füllkurve. Das Füllrad streicht die Tablettiermischung in die Matrizenbohrungen. Am Ende der Füllkurve gelangen die Unterstempel in die Dosierschiene, in der die Stempel auf die eingestellte Fülltiefe angehoben werden. Das aus der Matrize gedrückte, überschüssige Pulver wird vom Dosierrad abgenommen und dem Füllprozeß wieder zugeführt.

Das Zuteilrad und das Füllrad drehen sich gegen den Uhrzeigersinn mit dem Matrizentisch, während das Dosierrad gegen die Drehrichtung des Matrizentisches rotiert (Abbildung 4-28).

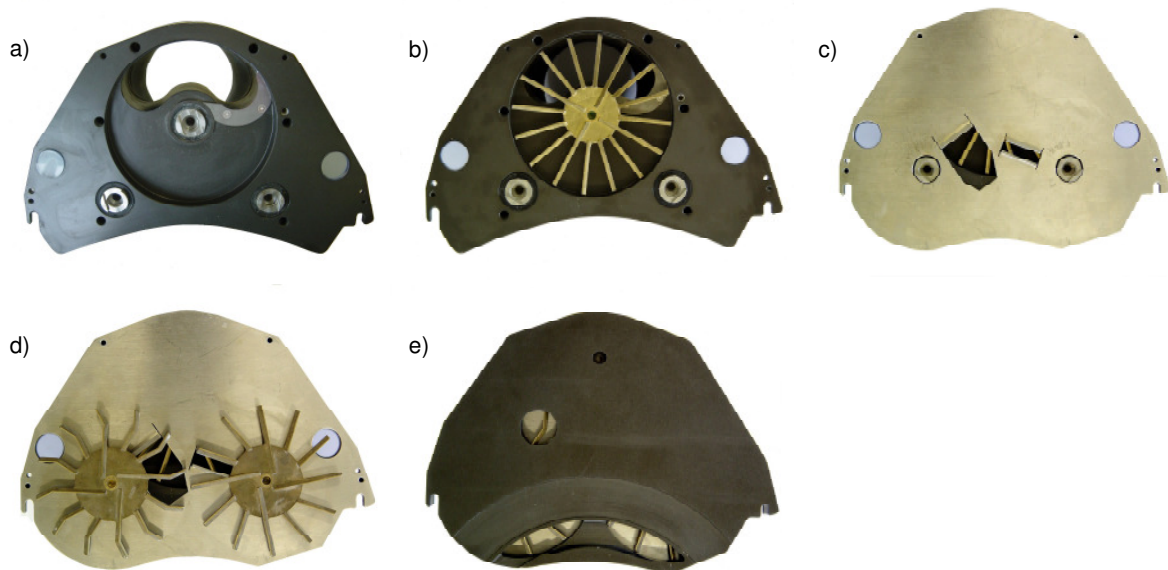
Neben der Drehzahl der Fill-O-Matik hat auch die Auswahl der Flügelräder einen Einfluss auf die Befüllung der Matrizen und die Tabletteneigenschaften. Die Fill-O-Matik kann mit Flachstabrädern, Rundstabrädern oder volumenreduzierten Flachstabrädern bestückt werden. Neben diesen Standardrädern gibt es aber auch Sonderkonstruktionen, die an die Bedürfnisse des zu verpressenden Gutes angepasst werden.



**Abbildung 4-28:** Drehrichtung des Zuteil-, Füll- und Dosierrades der Aluminium Fill-O-Matik (eigenes Fotomaterial)

In Abbildung 4-29 sind die einzelnen Bauteile der Aluminium Fill-O-Matik im demontierten Zustand zu erkennen. Die Fill-O-Matik setzt sich aus den Baukomponenten Getriebegehäuse, Zuteilrad, Zwischenplatte, Füllrad, Dosierad und Füllplatte zusammen.

Die Füllplatte ist mit und ohne Dichtesegmente zur Anpassung an den Tabletten-durchmesser erhältlich und dient der Reduzierung des Produktverlustes.



**Abbildung 4-29:** Aluminium Fill-O-Matik im demontierten Zustand (eigenes Fotomaterial)

- a) Getriebegehäuse
- b) Zuteilrad
- c) Zwischenplatte
- d) Füllrad (links) und Dosierad (rechts)
- e) Füllplatte

### 4.3.3 Versuchsdurchführung

In dieser Versuchsreihe wurde die gut fließfähige technische Tablettiermischung (Meggle, Wasserburg) verpresst. Als Einflussfaktoren wurden die beiden Fill-O-Matik Bautypen, die Rund- und Flachstabflügelräder, die Breite des Dichtesegmentes sowie die Auftragspositionen des Farbstoffes Sudan-III-Rot auf das Fließverhalten und die Verweildauer des Tablettiergutes im Füllschuh untersucht.

Die Aluminium Fill-O-Matik und die Fill-O-Matik aus VA-Stahl, die bei Tablettenpressen mit WIP-Funktion zum Einsatz kommt, wurden miteinander verglichen

(Abbildung 4-30). Die Aluminium Fill-O-Matik wiegt im montierten Zustand mit Flachstabbrädern 16,6 kg, während die Fill-O-Matik aus VA-Stahl ein Gewicht von 23,0 kg auf die Waage bringt. Der Pulverdurchsatz beider Bautypen beträgt bei den gewählten Einstellungen für die technische direktverpressbare Tablettiermischung 420 g pro Minute. Im Gegensatz zur glatten Oberfläche der Fill-O-Matik aus VA-Stahl weist die Aluminium Fill-O-Matik eine raue Oberfläche auf. Zudem unterscheiden sie sich in der Größe und Form der nierenförmigen Öffnung, die das Material Richtung Zuteilrad befördert.

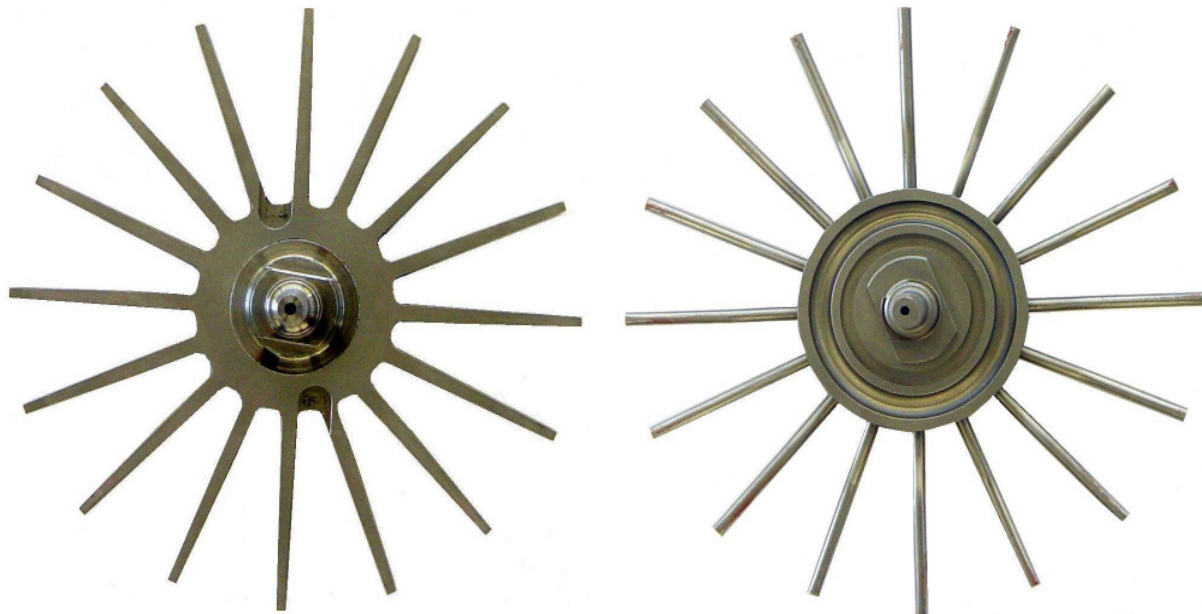


**Abbildung 4-30:** Aluminium Fill-O-Matik (links) und Fill-O-Matik aus VA-Stahl (rechts, eigenes Fotomaterial)

Bei den Radtypen wurden die Flachstabbräder gegen die Rundstabbräder miteinander verglichen (Abbildung 4-31). Beim Einsatz der Rundstabflügelräder werden standardmäßig nur das Zuteilrad und das Füllrad gewechselt. Das Dosierrad wird nicht ersetzt, um zu gewährleisten, dass beim Anheben der Unterstempel auf die eingestellte Fülltiefe das überschüssige Material oberhalb der Matrize abgestreift wird.

Bei den Dichtesegmenten wurden zwei verschiedene Breiten, die 11 mm und die 25 mm Variante, getestet. Die Dichtesegmente zur Anpassung an den Tabletten-durchmesser und zur Minimierung des Produktverlustes sind in der Abbildung 4-32 dargestellt.





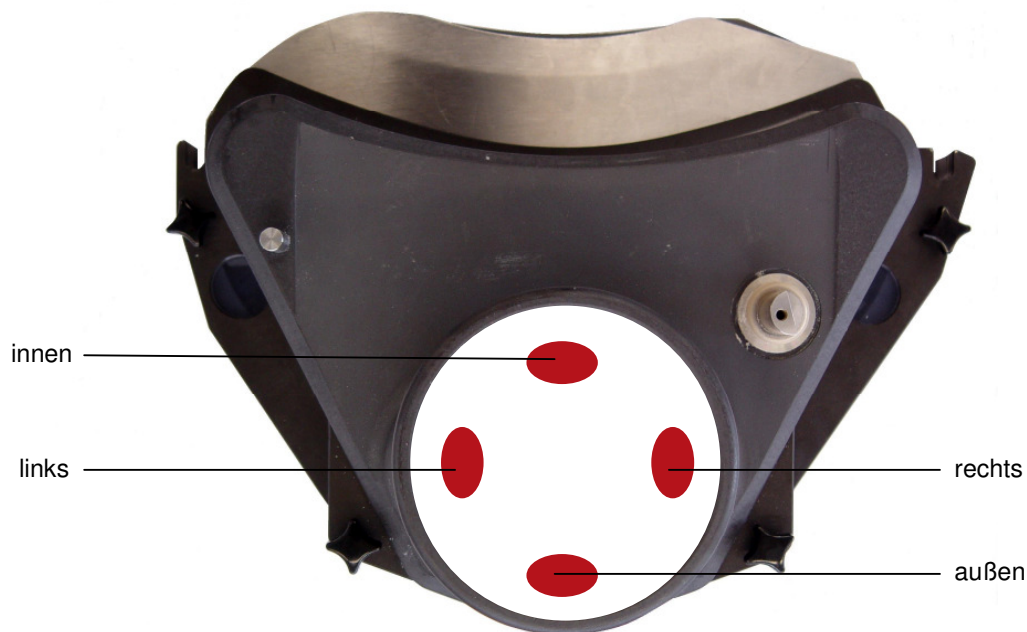
**Abbildung 4-31:** Flachstabrad (links) und Rundstabrad (rechts, eigenes Fotomaterial)



**Abbildung 4-32:** Dichtesegmente zur Anpassung an den Tablettendurchmesser und zur Reduzierung des Produktverlustes (eigenes Fotomaterial)

Der Farbstoff Sudan-III-Rot wurde als Verreibung, bestehend aus 0,15 g Sudan-III-Rot und 2,85 g technischer Tablettiermischung, an vier verschiedenen Stellen punktuell an der Oberkante der Fill-O-Matik aufgebracht. Die linke, rechte, innere und äußere Auftragsposition sind in der Abbildung 4-33 schematisch darge-

stellt. Nach der Auftragung des Farbstoffes wurde der Fülltrichter vorsichtig mit der Tablettiermischung gefüllt, um eine Verwirbelung des Azofarbstoffes zu verhindern.



**Abbildung 4-33:** Punktueller Auftragspositionen des Farbstoffes Sudan-III-Rot an der Oberkante der Fill-O-Matik (eigenes Fotomaterial)

Um den Einfluss der jeweiligen Baukomponente auf das Fließverhalten und die Verweildauer der Tablettiermischung in der Fill-O-Matik herauszuarbeiten, wurden alle Versuche bei einer konstanten Rotorgeschwindigkeit, Fülltiefe und Fill-O-Matik Drehzahl durchgeführt. Die Rotordrehzahl wurde auf 60 Umdrehungen pro Minute eingestellt. Dies entspricht einer Laufleistung von 40 % oder einer Produktion von 86.400 Tabletten pro Stunde. Die Fülltiefe betrug bei allen Versuchen 7 mm, während die Steghöhe so variiert wurde, dass die Tabletten bei einer Hauptpresskraft von 20 kN verpresst wurden. Die Drehzahl der Fill-O-Matik wurde so eingestellt, dass die relative Standardabweichung der Hauptpresskraft beim Verpressen der technischen Tablettiermischung unter Verwendung der beiden Bautypen sowie beim Einsatz der unterschiedlichen Radformen den niedrigsten Wert annahm. Eine Fill-O-Matik Drehzahl von 60 Umdrehungen pro Minute stellte sich für die Versuchsreihe als optimale Einstellung heraus.





**Abbildung 4-34:** Probenzuggefäße der Tabletten mit unterschiedlichem Sudan-III-Rot Gehalt. Eine stärkere Färbung deutet auf einen höheren Gehalt an Sudan-III-Rot hin (eigenes Fotomaterial)

Nach dem Start der Tablettenpresse wurden alle Tabletten aufgefangen, wobei das Auffanggefäß alle 10 Sekunden gewechselt wurde (Abbildung 4-34). Der Sudan-III-Rot Gehalt der Tabletten wurde für jeden Probenzug photometrisch bestimmt. Die Versuchsdauer richtete sich nach der Verweildauer des Farbstoffes in der Fill-O-Matik und der damit verbundenen unterschiedlichen Färbung der Tabletten.

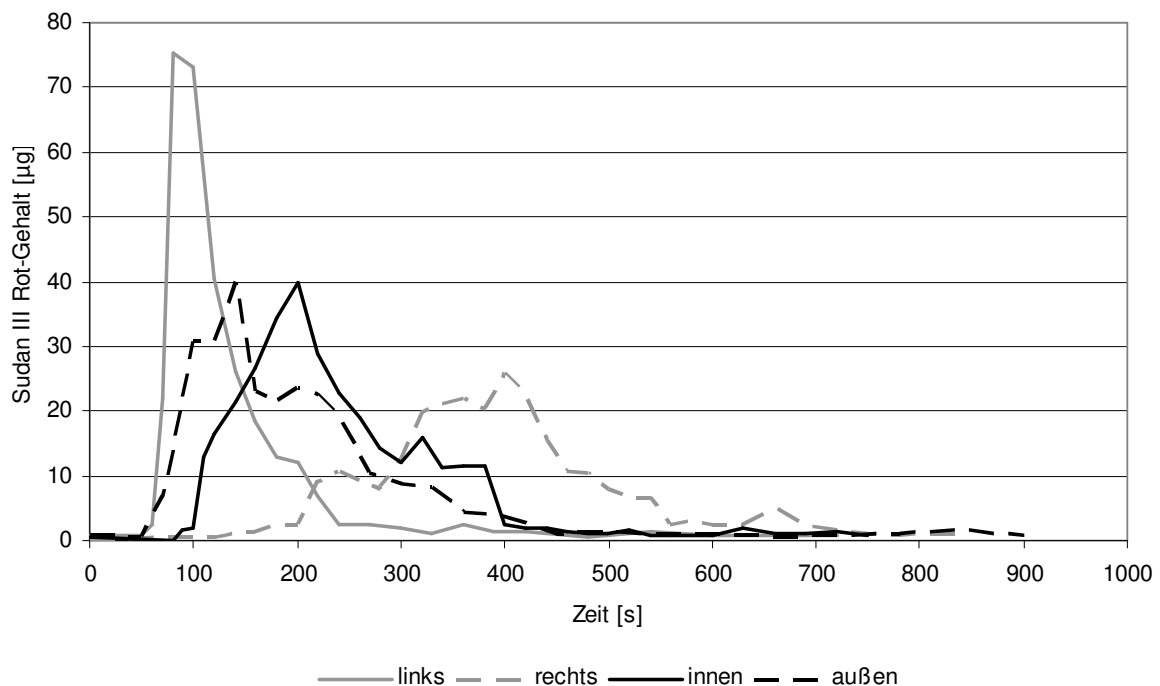
#### 4.3.4 Ergebnisse und Auswertung

In Abbildung 4-35 ist die Verweildauer des Azofarbstoffes in der Aluminium Fill-O-Matik sowie der Farbstoffgehalt pro Tablette bei Verwendung der Flachstabbäder und des 25 mm Dichtesegmentes dargestellt.

Nach 60 Sekunden kommt es bei der Auftragung auf der linken Seite zu einem steilen Anstieg der Sudan-III-Rot Konzentration in den Tabletten. Der Gehalt an Sudan-III-Rot beträgt im Maximum pro Tablette 75 µg. Nach einer abflachenden Plateauphase nimmt der Gehalt des Farbstoffes rasch ab und erreicht nach 180 Sekunden eine zweite Plateauphase. Nach 230 Sekunden sind die Tabletten nur noch schwach rosa gefärbt. Dennoch ist bis zum Ende des Versuches in den

Komprimaten noch Sudan-III-Rot nachweisbar.

Bei der Aufbringung des Farbstoffes auf der Außenseite der Fill-O-Matik zeigen die Tabletten nach 60 Sekunden die erste leichte Rosafärbung. Die Zunahme des Farbstoffgehaltes in den Presslingen erfolgt langsamer als bei der Zugabe auf der linken Seite. Der Gehalt pro Tablette im Maximum ist geringer und liegt bei 40  $\mu\text{g}$ . Die Kurven, bei denen der Farbstoff auf der Außen- und Innenseite der Fill-O-Matik aufgetragen wurde, zeigen einen ähnlichen Verlauf. Der Zeitpunkt des Nachweises von Sudan-III-Rot in den Tabletten sowie das Erreichen des Maximums sind bei der Zugabe des Azofarbstoffes auf der rechten Seite zeitlich verzögert.

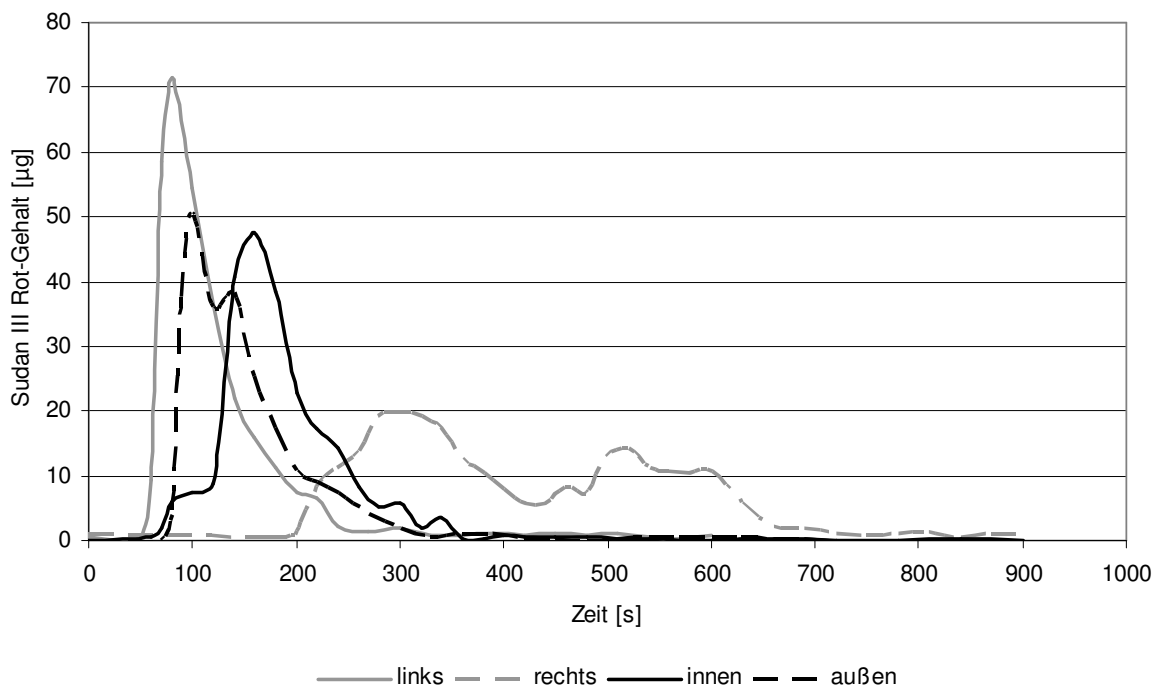


**Abbildung 4-35:** Verweildauer von Sudan-III-Rot in der Fill-O-Matik sowie der Farbstoffgehalt der Tabletten bei Verwendung der Aluminium Fill-O-Matik, den Flachstabbrädern und dem 25 mm Ditesegment. Die Auftragsposition von Sudan-III-Rot wurde variiert.

Bei der Auftragung des Azofarbstoffes auf der rechten Seite ist die Verweildauer innerhalb der Fill-O-Matik am längsten. Dies äußert sich in einem langsamen Anstieg sowie einer verzögerten Abnahme von Sudan-III-Rot in den Komprimaten. Die Farbstoffzugabe auf der Außen-, Innen- und rechten Seite führt zu Kurven, die sich im Gegensatz zur linken Auftragsposition durch einen flacheren und unregelmäßigeren Verlauf auszeichnen.

Bei der Verwendung der Fill-O-Matik aus VA-Stahl, den Flachstabbrädern und dem 25 mm Dichtesegment wird das Maximum bei der Auftragung auf der linken Seite am schnellsten erreicht, gefolgt von der äußeren, inneren und rechten Zugabeposition (Abbildung 4-36).

Bei der Auftragung auf der linken Seite erreicht der Wert an Sudan-III-Rot nach kurzem, steilen Anstieg nach 100 Sekunden sein Maximum. Unmittelbar nach dem Maximum nimmt der Gehalt des Azofarbstoffes in den Presslingen wieder ab, so dass diese nur noch eine schwache Rosafärbung aufweisen.



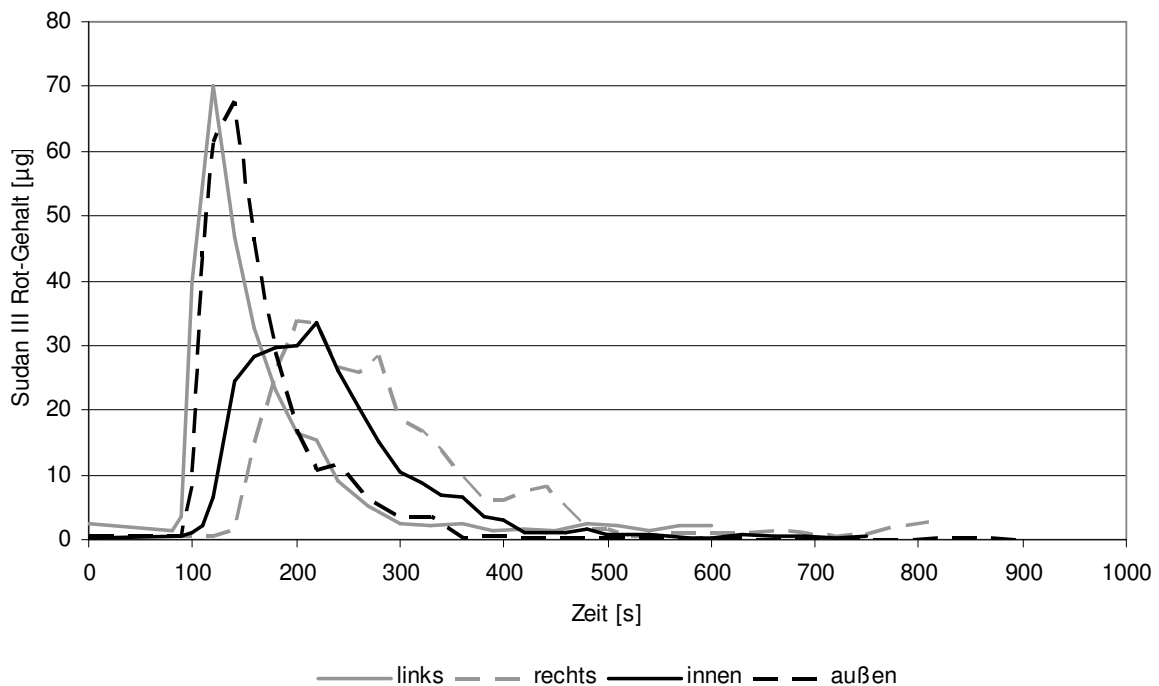
**Abbildung 4-36:** Verweildauer von Sudan-III-Rot in der Fill-O-Matik sowie der Farbstoffgehalt der Tabletten bei Verwendung Fill-O-Matik aus VA-Stahl, den Flachstabbrädern und dem 25 mm Dichtesegment. Die Auftragsposition von Sudan-III-Rot wurde variiert.

Die Kurven, bei denen der Farbstoff auf der Außen- und Innenseite zugegeben wurde, zeigen wie bei der Aluminium Fill-O-Matik einen ähnlichen Verlauf. Allerdings ist der Gehalt an Sudan-III-Rot pro Tablette im Maximum höher und beide Auftragspositionen zeigen einen schmaleren Kurvenverlauf, da die Verweildauer des Farbstoffes im Füllschuh kürzer ist.

Bei der rechten Auftragung kommt es erst nach 200 Sekunden zu einer leichten Färbung der Tabletten und damit zu einem Anstieg des Gehaltes an Sudan-III-Rot.

Nach 300 Sekunden wird ein erstes Maximum mit 20 µg pro Tablette erreicht. Nach der Abnahme des Gehaltes kommt es zu einer erneuten Zunahme des Farbstoffes in den Tabletten. Die rechte Zugabeposition ist durch eine lange Verweildauer des Farbstoffes in der Fill-O-Matik und einer stoßweisen, unregelmäßigen Färbung der Tabletten gekennzeichnet.

Die Verweildauer von Sudan-III-Rot beim Einsatz der Aluminium Fill-O-Matik, den Rundstabbrädern und dem 25 mm Dichtesegment ist der Abbildung 4-37 zu entnehmen.



**Abbildung 4-37:** Verweildauer von Sudan-III-Rot in der Fill-O-Matik sowie der Farbstoffgehalt der Tabletten bei Verwendung der Aluminium Fill-O-Matik, den Rundstabbrädern und dem 25 mm Dichtesegment. Die Auftragsposition von Sudan-III-Rot wurde variiert.

Sowohl bei der Farbstoffaufbringung auf der linken Seite und auf der Außenseite kommt es nach 90 Sekunden zu einem sprunghaften Anstieg der Sudan-III-Rot Konzentration in den Tabletten. Beide Kurven erreichen im Maximum einen vergleichbaren Sudan-III-Rot Gehalt von circa 70 µg pro Tablette. Das Auftreten des Maximums und die Abnahme der Farbstoffkonzentration sind bei der äußeren Zugabe leicht verzögert. Nach 300 Sekunden sind bei beiden Auftragspositionen noch rund 3 µg Azofarbstoff pro Tablette nachweisbar.

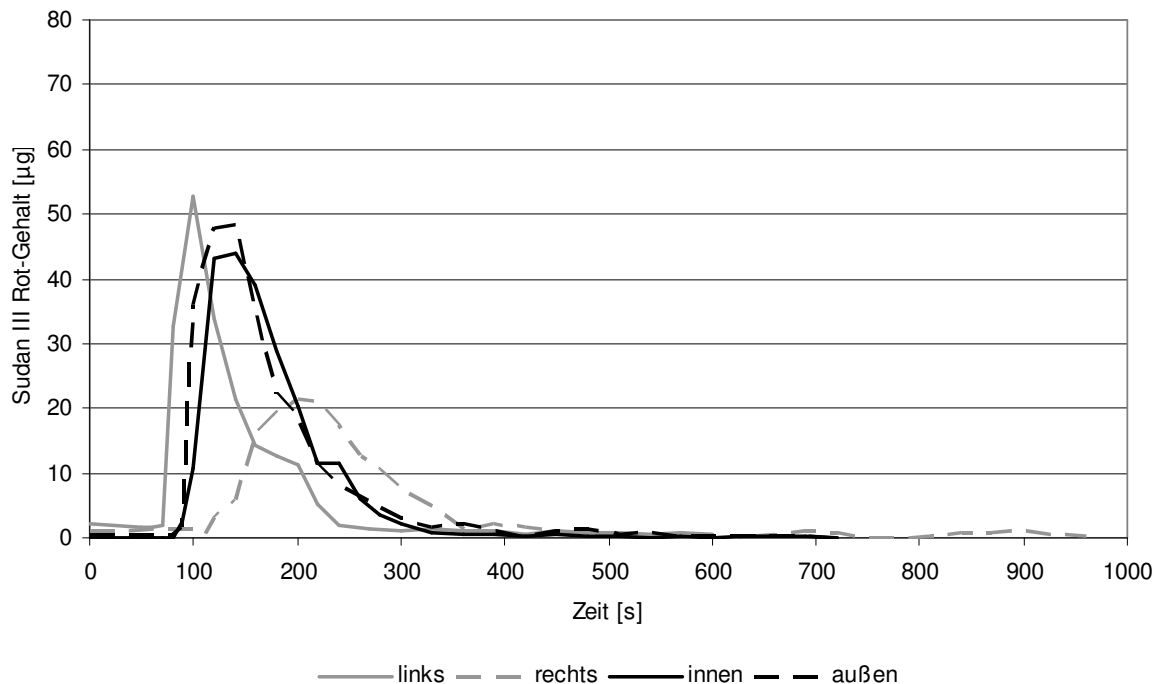
Die Zugabe auf der Innenseite führt nach 120 Sekunden zunächst zu einem schnellen Anstieg des Sudan-III-Rot Gehaltes auf 25 µg pro Tablette. Danach nimmt die Konzentration nur noch langsam zu, ehe nach einer erneuten, schnellen Zunahme auf 33 µg pro Komprimat, der Gehalt stetig abnimmt. Bei der punktuellen Zugabe der 3 g Farbstoff auf der rechten Seite zeigt sich ein Verlauf, der mit der Auftragung auf der Innenseite vergleichbar ist. Der Wert an Sudan-III-Rot pro Tablette beträgt im Maximum 33 µg. Allerdings ist die Kurve bei der Auftragung auf der rechten Seite zeitlich verzögert und der Abfall der Farbstoffkonzentration verläuft stoßweise und unregelmäßiger.

Der Farbstoffgehalt pro Tablette und die Verweildauer von Sudan-III-Rot in der Fill-O-Matik aus VA-Stahl bei Verwendung der Rundstabsräder sowie dem 25 mm Dichtesegment ist in der Abbildung 4-38 wiedergegeben.

Die Farbstoffaufgabe auf der linken Seite führt nach 70 Sekunden zu einem schnellen Anstieg und erreicht nach 100 Sekunden im Maximum einen Gehalt von 53 µg Sudan-III-Rot pro Tablette. Die Abnahme des Gehaltes an Sudan-III-Rot in den Tabletten erfolgt in zwei Stufen.

Die äußere und die innere Auftragsposition zeigen einen Kurvenverlauf, der gegenüber der Aufbringung auf der linken Seite zeitlich verzögert ist. Im Maximum sind die Kurven nicht spitz zulaufend, sondern zeigen einen abgeflachten Verlauf mit kurzer Plateauphase. Der Farbstoffgehalt ist mit 48 µg bzw. 44 µg pro Tablette etwas geringer.

Die Kurve bei Zugabe auf der rechten Seite gleicht einer Normalverteilung. Die Tabletten weisen nach 210 Sekunden die stärkste Rotfärbung auf und erhalten pro Tablette 21 µg Sudan-III-Rot. Obwohl ein Großteil des Azofarbstoffes in der Fill-O-Matik zurückbleibt, kommt es zu keinem weiteren Anstieg des Farbstoffgehaltes, so dass der Versuch nach 960 Sekunden abgebrochen wurde.



**Abbildung 4-38:** Verweildauer von Sudan-III-Rot in der Fill-O-Matik sowie der Farbstoffgehalt der Tabletten bei Verwendung der Fill-O-Matik aus VA-Stahl, den Rundstabsrädern und dem 25 mm Dichtesegment. Die Auftragsposition von Sudan-III-Rot wurde variiert.

Die Testreihe unter Verwendung der Aluminium Fill-O-Matik mit den Flachstabsrädern und dem 11 mm Dichtesegment weist von allen Versuchen den unregelmäßigsten Verlauf auf (Abbildung 4-39).

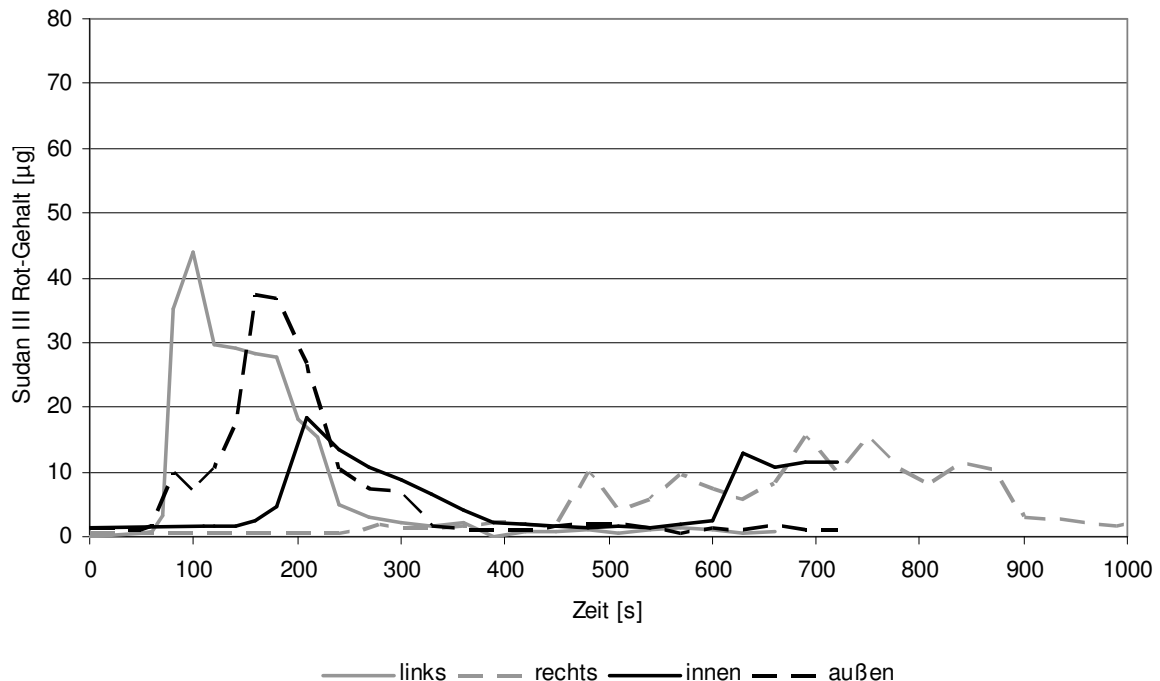
Die Aufbringung des Farbstoffes auf der linken Seite führt nach 70 Sekunden zu einem Anstieg des Farbstoffgehaltes in den Tabletten. Nach 100 Sekunden wird ein Gehalt von 44 µg pro Tablette erreicht. Der Abfall der Kurve verläuft in einem dreistufigen Prozess mit zwei Plateauphasen.

Bei Zugabe der 3,0 g Sudan-III-Rot auf der äußeren Seite der Fill-O-Matik steigt der Gehalt zunächst auf 10 µg pro Tablette an um nach einer kurzen Abnahme auf 38 µg pro Tablette anzusteigen. Der Abfall erfolgt in einem zweistufigen Prozess. Nach 330 Sekunden sind pro Komprimat noch 2 µg pro Tablette photometrisch nachzuweisen.

Nach 150 Sekunden kommt es bei Zugabe des Azofarbstoffes auf der Innenseite zu einem Anstieg des Gehaltes auf 18 µg pro Tablette. Danach nimmt die Konzentration ab und bleibt für die nächsten 200 Sekunden auf einem Niveau von 3 µg pro Tablette. Nach einer Versuchsdauer von 600 Sekunden kommt es zu einer weiteren Zunahme des Farbstoffgehaltes in den Tabletten, dessen Wert aber

unterhalb des ersten Maximums liegt.

Wird der Farbstoff auf der rechten Seite zugegeben, ist erst nach 450 Sekunden eine Zunahme an Sudan-III-Rot in den Tabletten festzustellen. Im weiteren Verlauf ist der Gehalt in den Tabletten sehr variabel, was sich in einem zickzackförmigen Kurvenverlauf widerspiegelt.



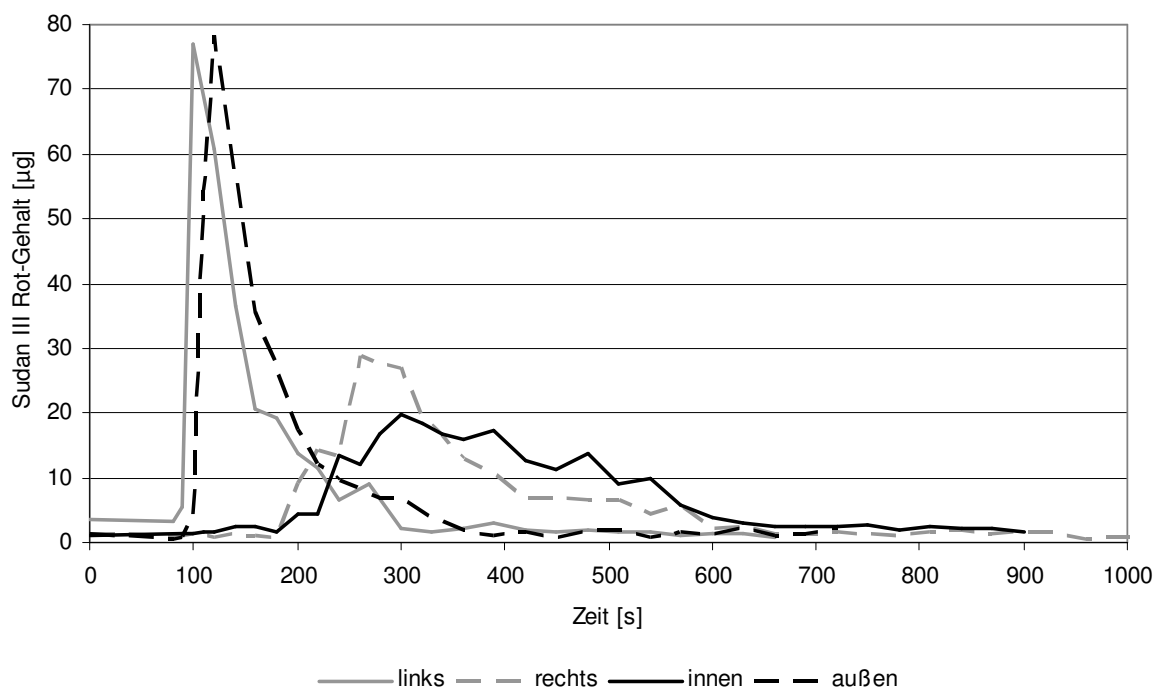
**Abbildung 4-39:** Verweildauer von Sudan-III-Rot in der Fill-O-Matik sowie der Farbstoffgehalt der Tabletten bei Verwendung der Aluminium Fill-O-Matik, den Flachstabsrädern und dem 11 mm Dichtesegment. Die Auftragsposition von Sudan-III-Rot wurde variiert.

Im nächsten Versuch wurde die Verweildauer sowie der Farbstoffgehalt des Azofarbstoffes in der Aluminium Fill-O-Matik bei Verwendung der Rundstabsräder und dem 11 mm Dichtesegment getestet (Abbildung 4-40).

Die Auftragung auf der linken Seite führt nach 90 Sekunden zu einem schnellen Anstieg des Farbstoffes in den Presslingen. Der Gehalt an Sudan-III-Rot im Maximum beträgt 77 µg pro Tablette. Nach dem Erreichen des Maximalwertes kommt es zu einer schnellen Abnahme des Farbstoffgehaltes in den Tabletten. Ab einem Gehalt von 20 µg pro Tablette ist die Abnahme verlangsamt und durch einen unregelmäßigen Verlauf gekennzeichnet. Bei der Auftragung auf der Außenseite erhält man einen vergleichbaren Kurvenverlauf, allerdings ist dieser um

10-20 Sekunden verzögert.

Die Aluminium Fill-O-Matik bei Verwendung der Rundstabsräder zeigt bei der Farbstoffzugabe auf der linken und der äußeren Seite einen vergleichbaren Kurvenverlauf unabhängig von der Wahl des Dichtesegmentes. Die Verweildauer des Azofarbstoffes bei der Nutzung des 11 mm Dichtesegmentes ist im Vergleich zum 25 mm Segment verlängert, wenn die Zugabe auf der Innenseite und der rechten Seite erfolgt. Die beiden Kurven sind zudem zeitlich um circa 100 Sekunden verzögert und durch einen unregelmäßigen Verlauf gekennzeichnet.

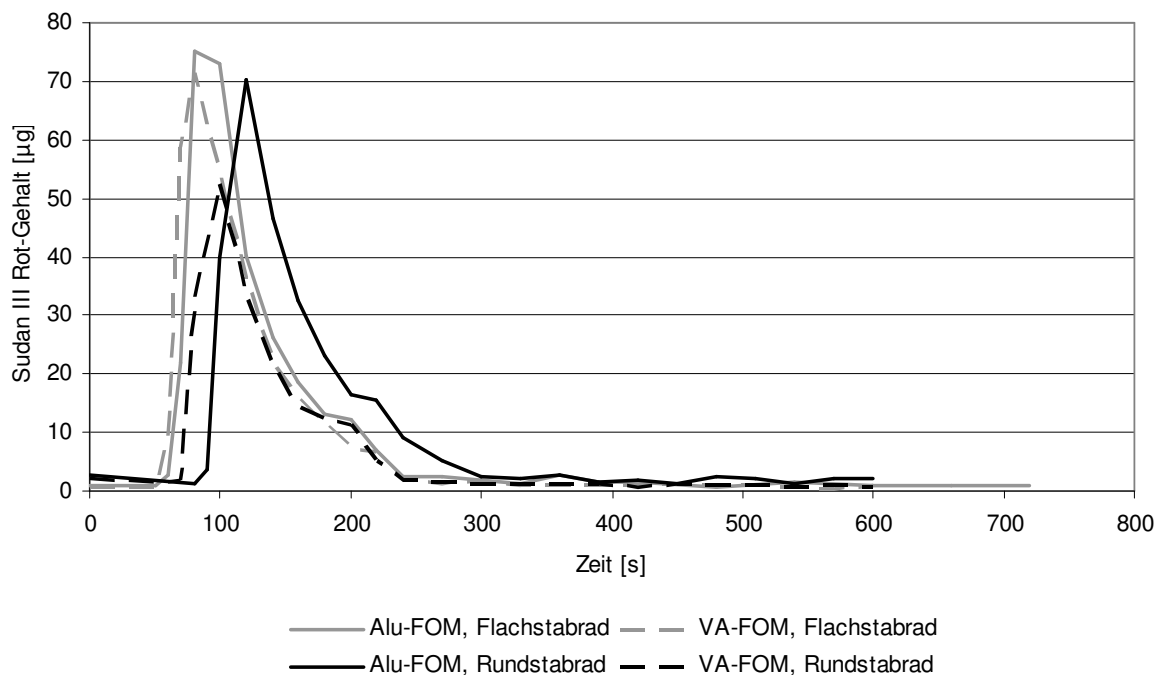


**Abbildung 4-40:** Verweildauer von Sudan-III-Rot in der Fill-O-Matik sowie der Farbstoffgehalt der Tabletten bei Verwendung der Aluminium Fill-O-Matik, den Rundstabsrädern und dem 11 mm Dichtesegment. Die Auftragsposition von Sudan-III-Rot wurde variiert.

In Abbildung 4-41 sind die Ergebnisse der linken Auftragsposition beim Vergleich der Aluminium Fill-O-Matik und der Fill-O-Matik aus VA-Stahl unter Verwendung der Rund- und Flachstabsräder zusammengefasst. Bei allen vier Versuchen betrug die Öffnung des Dichtesegmentes 25 mm. Die Kurven beim Einbau der Flachstabsräder sind fast deckungsgleich, allerdings zeigt die Kurve bei der Fill-O-Matik aus VA-Stahl ein breiteres Maximum. Der Sudan-III-Rot Gehalt in den Tabletten bei Benutzung der Aluminium Fill-O-Matik mit den Rundstabsrädern ist gegenüber den Flachstabsrädern

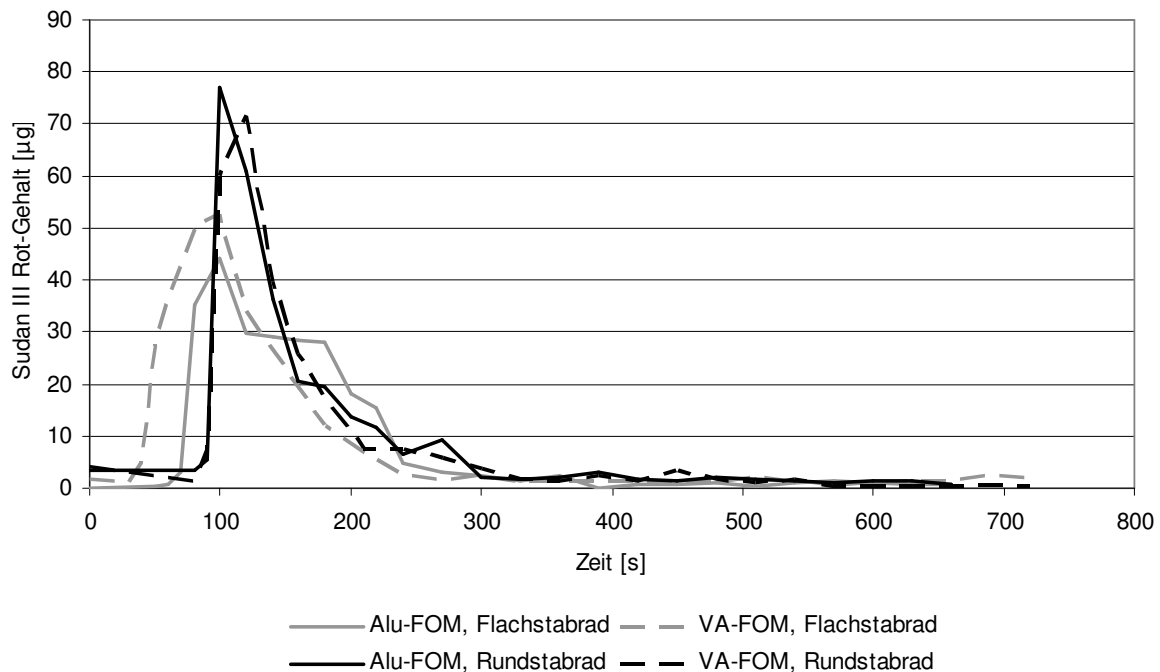


zeitlich um 30 Sekunden verzögert. Die Kombination der Fill-O-Matik aus VA-Stahl und Rundstabbrädern erreicht im Maximum mit 52  $\mu\text{g}$  pro Tablette einen um 20  $\mu\text{g}$  niedrigere Konzentration im Vergleich zu den restlichen drei durchgeführten Versuchen.



**Abbildung 4-41:** Verweildauer von Sudan-III-Rot in der Fill-O-Matik sowie der Farbstoffgehalt der Tabletten bei Verwendung des 25 mm Dichtesegementes. Der Fill-O-Matik Bautyp und die Räder wurden variiert, während der Farbstoff links aufgegeben wurde.

Die Ergebnisse der linken Auftragsposition bei dem Vergleich der Aluminium Fill-O-Matik und der Fill-O-Matik aus VA-Stahl unter Verwendung des 11 mm Dichtesegementes zeigen eine größere Abweichung (Abbildung 4-42). Der Einsatz der Rundstabbräder führt zu einem vergleichbaren Kurvenverlauf. Der Zeitpunkt des Anstieges der Konzentration an Sudan-III-Rot in den Tabletten ist gegenüber der Nutzung der Flachstabbräder verzögert, jedoch erreicht der Farbstoffgehalt im Maximum einen höheren Wert. Die Kurven mit eingebauten Flachstabbrädern zeigen ebenfalls einen ähnlichen Verlauf, wobei die Verweildauer des Azofarbstoffes in der Aluminium Fill-O-Matik bis zum ersten Nachweis etwa 30 Sekunden länger ist.



**Abbildung 4-42:** Verweildauer von Sudan-III-Rot in der Fill-O-Matik sowie der Farbstoffgehalt der Tabletten bei Verwendung des 11 mm Dichtesegmentes. Der Fill-O-Matik Bautyp und die Räder wurden variiert, während der Farbstoff links aufgegeben wurde.

Durch die nierenförmige Aussparung des Getriebegehäuses oberhalb des Zuteilrades und die Drehrichtung des Zuteilrades gegen den Uhrzeigersinn wird das zu tablettierende Gut auf der linken Seite bevorzugt abtransportiert und dem Füll- und dem Dosierad zugeführt. In der Praxis äußert sich dies durch ein ungleichmäßiges Absenken des Pulvers in den beiden Fill-O-Matik Bautypen.

Die Bauweise der Fill-O-Matik führt dazu, dass das Maximum bei Zugabe des Farbstoffes auf der linken Seite am schnellsten erreicht wird, gefolgt von der Auftragsposition auf der Außen- und dann der Innenseite.

Neben der längsten Verweildauer des Farbstoffes im Füllschuh bleibt ein Teil des zugegebenen Farbstoffes bei der Zugabe auf der rechten Seite in der Fill-O-Matik zurück, der „mäanderförmig“ die technische Tablettiermischung durchzieht (Abbildung 4-43).



**Abbildung 4-43:** Mäanderbildung in der Fill-O-Matik bei der punktuellen Auftragung des Farbstoffes auf der rechten Seite (eigenes Fotomaterial)

Ein gewisser Rest an Sudan-III-Rot verbleibt bei allen Versuchen in der Fill-O-Matik. Ein Indiz dafür ist die Tatsache, dass der Azofarbstoff über die gesamte Versuchsdauer in den Tabletten nachgewiesen werden kann. Beim Auseinanderbauen der Fill-O-Matik stellt sich heraus, dass sich ein mehr oder weniger großer Anteil des Farbstoffes zwischen den Streben des Dosierrades angesammelt hat.

#### 4.3.5 Zusammenfassung

Bedingt durch die Bauweise der Aluminium Fill-O-Matik und der Fill-O-Matik aus VA-Stahl sowie der Drehrichtung des Zuteilrades gegen den Uhrzeigersinn ist die Verweildauer des Azofarbstoffes bei der punktuellen Auftragung auf der linken Seite am kürzesten. Die Zeit, die der Farbstoff Sudan-III-Rot in dem Füllschuh verbleibt, nimmt in der Reihenfolge der äußeren, inneren und rechten Auftragsposition weiter zu. Bei allen durchgeführten Versuchen wird bei der Auftragung auf der rechten Seite der geringste Gehalt an Sudan-III-Rot pro Tablette sowie der niedrigste Gesamtaustrag erreicht. Grund dafür ist der Verbleib eines Teils des Farbstoffes in der Fill-O-Matik, der „mäanderförmig“ die technische Tablettiermischung durchzieht.

Bei allen durchgeführten Untersuchungen wird auch bei Versuchsende noch Sudan-III-Rot in den Tabletten nachgewiesen. Dies ist ein Hinweis, dass ein Teil des

Azofarbstoffes im Füllschuh zurückbleibt. Beim Auseinanderbauen der Fill-O-Matik zeigt sich, dass sich ein Teil des Farbstoffes zwischen den Streben des Dosierrades angesammelt hat. Dieses hat die Aufgabe, das aus der Matrize gedrückte, überschüssige Pulver abzunehmen und wieder dem Füllrad zu zuführen. Aufgrund dieser Tatsache nimmt mit zunehmender Versuchsdauer der Anteil des Azofarbstoffes zwischen den Streben des Dosierrades zu. Aufgrund des Funktionsprinzips der Fill-O-Matik ist die Möglichkeit, dass der Azofarbstoff wieder ausgetragen wird, gering.

Bei dem Einbau der Flachstabsräder und dem 25 mm Dichtesegment ist bei beiden Fill-O-Matik Bautypen der Gehalt an Sudan-III-Rot im Maximum bei der linken Auftragung am höchsten. Die äußere und die innere Zugabeposition führen zu einer vergleichbaren Konzentration des Farbstoffes pro Tablette im Maximum, allerdings ist die Kurve bei der inneren, punktuellen Zugabe durch einen zeitlich verzögerten Verlauf gekennzeichnet.

Beim Einsatz der Aluminium Fill-O-Matik unter Verwendung der Rundstabsräder ist bei den beiden getesteten Dichtesegmenten der Gehalt des Azofarbstoffes im Maximum bei der linken und der äußeren Auftragsposition vergleichbar. Die Kurven sind zeitlich, zugunsten der linken Aufbringungsstelle, verschoben.

Die zwei getesteten Breiten der Dichtesegmente haben mit 11 und 25 mm einen Öffnungsspalt, der oberhalb des verwendeten Stempeldurchmessers von 9 mm liegt. Vergleicht man die beiden Einschubsegmente miteinander, so tritt sowohl bei der Aluminium Fill-O-Matik als auch bei der Fill-O-Matik aus VA-Stahl das Maximum an Sudan-III-Rot pro Tablette bei Verwendung des 25 mm Dichtesegmentes zu einem früheren Zeitpunkt ein, unabhängig von der Auftragsposition.

Das Ergebnis verdeutlicht, dass die Auswahl des Radtypes und des Dichtesegmentes sowie die Ermittlung der optimalen Rührflügelgeschwindigkeit einen entscheidenden Einfluss auf die Befüllungsgüte der Matrizen haben und für jede Tablettiermischung neu bestimmt werden muss.

## 4.4 Wegmessung mit inkrementalen Wegtastern

### 4.4.1 Einleitung

Der Beginn der Instrumentierung von Tablettenpressen wurde von Brake (1951) und Higuchi (1952; 1953) eingeleitet. Viele zu dieser Zeit eingeführten Parameter zum Verstehen und Beurteilen des Tablettierprozesses sind heute immer noch Stand der Technik.

Die Instrumentierung von Rundlauftablettenpressen verfolgt nach Schmidt (1989) zwei Ziele:

- die Erfassung von Messdaten zur Steuerung der Tablettenpresse
- die Erforschung und Beurteilung des Verdichtungsverhaltens von Substanzen

Die ersten Untersuchungen zum Vergleich des Druckverlaufes von Exzenter- und Rundlauftablettenpressen wurden von Führer (1962; 1963) durchgeführt. Knoechel (1967a; 1967b) führte Untersuchungen zur Instrumentierung von Rundlauftablettenpressen durch, in dem er feststehende Maschinenteile mit Dehnmessstreifen (DMS) versah. Deer (1968) und Ridgway (1972) instrumentierten die feststehenden Maschinenteile von Rundläufern mit piezoelektrischen Kraftaufnehmern.

Zur Kraftmessung mit Dehnmessstreifen werden zwei DMS einer in Dehnrichtung und der andere quer dazu auf die belasteten Maschinenteile geklebt und zu einer Wheatstoneschen Brücke verbunden. Da sich die Maschinenteile in der Regel ideal elastisch verformen, ist auch die Verformung der DMS proportional zu den zu messenden Kräften. Die Verformung der Drähte der DMS führt zu einer Widerstandsänderung, die diesen Veränderungen proportional sind und in Spannungssignale überführt werden können (Bauer, 2002). Die Vorteile der DMS sind eine einfache und platzsparende Applikation, der günstige Preis sowie die Möglichkeit einer statischen und einer dynamischen Messung. Ein enger Mess- und Frequenzbereich, der Temperatureinfluss, Hysterese sowie die Abhängigkeit der Messsignale von der Güte der Befestigung (Schmidt, 1989) sind als Nachteile aufzuführen.

Piezoelektrische Kraftaufnehmer nutzen den Effekt, dass bei Druck- oder auf Zugbelastung elektrische Ladungen auftreten. Durch das Aufdampfen von

Elektroden lassen sich die den Zug- oder Druckbeanspruchungen proportionalen elektrischen Spannungen abnehmen (Bauer, 2002). Die Vorteile der piezoelektrischen Kraftaufnehmer sind ein großer Mess- und Frequenzbereich, Temperaturkonstanz, der variable Nullpunkt und die geringe Hystereseneigung. Als Nachteile sind der hohe Platzbedarf, die teuren Anschaffungskosten, der Nullpunkt-drift, der komplizierte Einbau, die hohen Ansprüche an Sauberkeit und Isolation sowie die fehlende Möglichkeit einer statischen Messung zu nennen (Schmidt, 1989).

Zur Messung von Kräften an Rundlauftablettenpressen eignen sich Dehnmessstreifen oder piezoelektrische Kraftaufnehmer. Während zur Erfassung des Stempelweges lediglich die Einstempelinstrumentierung geeignet ist, da bei der theoretischen Berechnung des Stempelweges (Charlton, 1984; Oates, 1989) die Deformation von Maschinenteilen und die Stempelstauchung nicht berücksichtigt werden und somit die erhaltenen Ergebnisse ungenau ausfallen.

Potentielle Fehlerquellen bei der Wegmessung sowie deren Auswirkungen auf die resultierenden Ergebnisse wurde von Lammens (1980) beschrieben. Die Anforderungen bezüglich der Genauigkeit betragen  $\pm 5 \mu\text{m}$  bei der Kompression und  $\pm 2 \mu\text{m}$  bei der Dekompressionsphase (Lammens, 1980; Neuhaus, 2007)

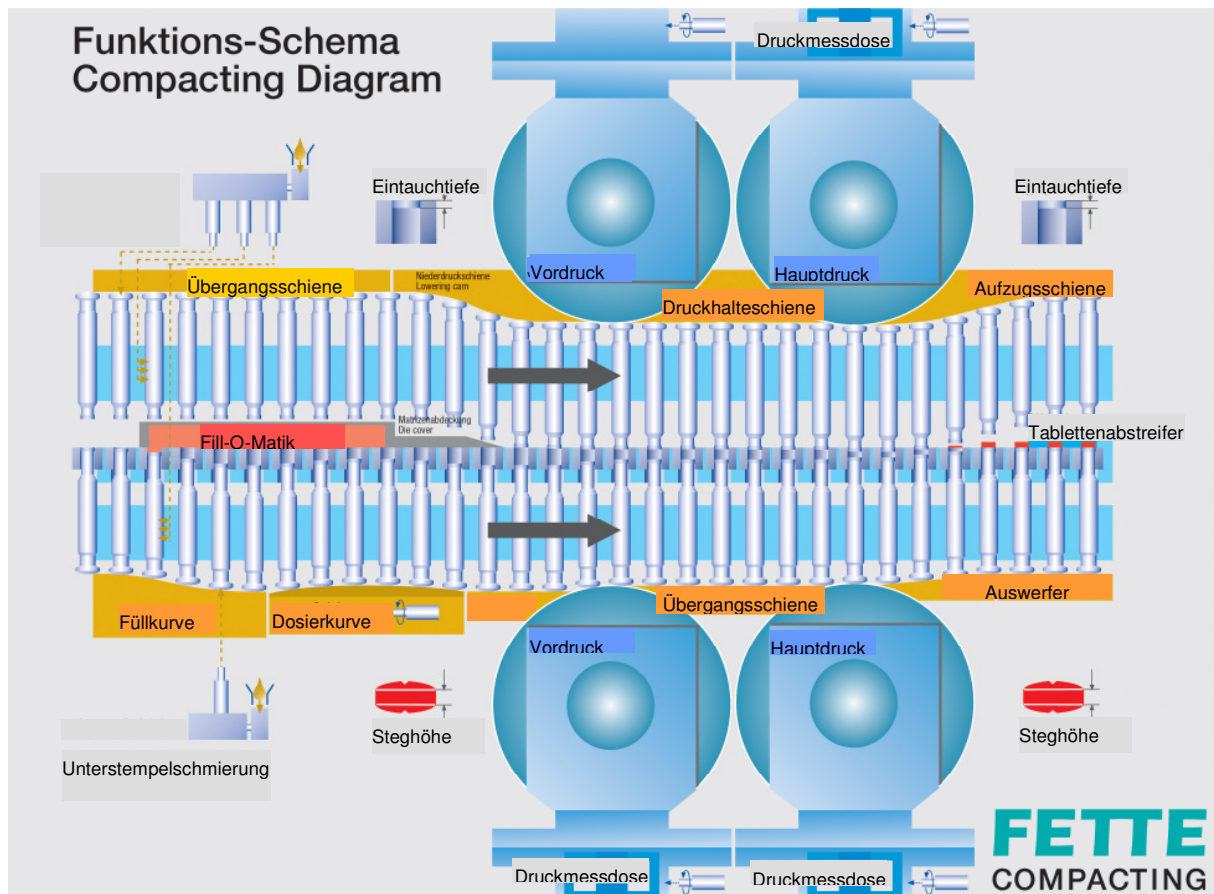
Wiederkehr von Vincenz (1977) verwendete eine Einstempelinstrumentierung und leitete die erhaltenen Press- und Wegsignale über Schleifringe ab. Die Wegmessung mit induktiven Wegaufnehmern zur Beschreibung der Presskraft-Zeit-Charakteristik nutzten Charlton (1984), Schmidt (1985), Walter (1986) und Oates (1990).

Exzenter- und Rundlauftablettenpressen weisen unterschiedliche Presskraft-Zeit-Kurven auf, die durch die jeweilige Presscharakteristik und Tablettiergeschwindigkeit der Presse bedingt sind. Bei Rundlauftablettenpressen wird der Verdichtungs-Zeit-Verlauf durch die zeitliche Änderung des in der Matrizenbohrung von Ober- und Unterstempel begrenzten Volumens mit Hilfe der Vor- und Hauptdruckrollen gesteuert. Die Verdichtungscharakteristik wird praktisch zu gleichen Teilen durch die Bewegung des Ober- und des Unterstempels bestimmt (Schmidt, 1989).

Die Ober- und Unterstempel sind in die Stempelhalterungen des Matrizenscheibenpaketes eingelassen und werden durch die feststehenden Führungsschienen auf- und abbewegt (Abbildung 4-26).

Der Unterstempel wird beim Passieren der Füllkurve auf ein Minimum heruntergezogen und durch die Fill-O-Matik mit dem zu tablettierenden Gut befüllt. Nach der

Füllkurve geht der Unterstempel in die Dosierkurve über, in der der Stempel auf die eingestellte Fülltiefe angehoben wird. Danach wird der Unterstempel erneut um 0,2 mm abgesenkt, um zu verhindern, dass das zu tablettierende Gut durch die einwirkenden Zentrifugalkräfte aus der Matrize geschleudert wird.



**Abbildung 4-26:** Funktionsschema und die am Kompressionsvorgang beteiligten Baugruppen einer Rundlauftablettenpresse (FETTE Compacting)

Während des Füllvorganges durch die Fill-O-Matik befindet sich der Oberstempel in der Übergangsschiene. Nach der Übergangsschiene wird der Oberstempel bei der Passage der Niederzugsschiene nach unten gedrückt. Die sich anschließende Vordruckrolle hat die Aufgabe, das in der Matrize befindliche Pulver zu entlüften, der Verringerung der Deckeltendenz sowie zur gleichmäßigeren Verdichtung, da beim Vorkomprimieren, das zu tablettierende Gut in einen einheitlicheren Ordnungszustand gebracht wird. Der Vordruck beträgt in der Regel 20 % des Hauptpressdruckes. Bei Kontakt der Stempel mit der Hauptdruckrolle kommt es zu einem

steilen Druckanstieg, an den sich die Dwell Time (Druckhaltezeit) anschließt. Unter der Dwell Time versteht man die Zeitspanne, in der auf das zu tablettierende Gut ein nennenswerter Druck ausgeübt wird. Nach der Druckrolle wird der Oberstempel durch die Aufzugsschiene nach oben gezogen, so dass es zu einem raschen Abfall des Pressdruckes kommt. Der Unterstempel wird durch die Ausstoßschiene nach oben gezogen, so dass die Tablette ausgestoßen und durch den Abstreifer und die Auswurfschiene ausgeworfen wird.

Die Druckhaltezeit, besser Weghaltezeit, wird durch den abgeflachten Teil des Stempelkopfes unter der Druckrolle bedingt. Die Dwell Time, die neben den Gegebenheiten der Tablettenpresse auch von der Geometrie des Stempelkopfes abhängt, kann mit Hilfe der beiden nachfolgenden Formeln (Levin, 2002; Neuhaus, 2007) berechnet werden:

$$DT = \frac{D \cdot NP \cdot 3.600.000}{\pi \cdot PCD \cdot TPH} \quad \text{Gl. 4-1}$$

$$DT = \frac{D}{LS} = \frac{D \cdot 60.000}{\pi \cdot PCD \cdot UPM} \quad \text{Gl. 4-2}$$

DT = Dwell Time = Druckhaltezeit [ms]

D = Durchmesser des planen Teiles des Stempels [mm]

NP = Number of Punch Stations = Anzahl an Stempelstationen

PCD = Pitch Circle Diameter = Teilkreisdurchmesser [mm]

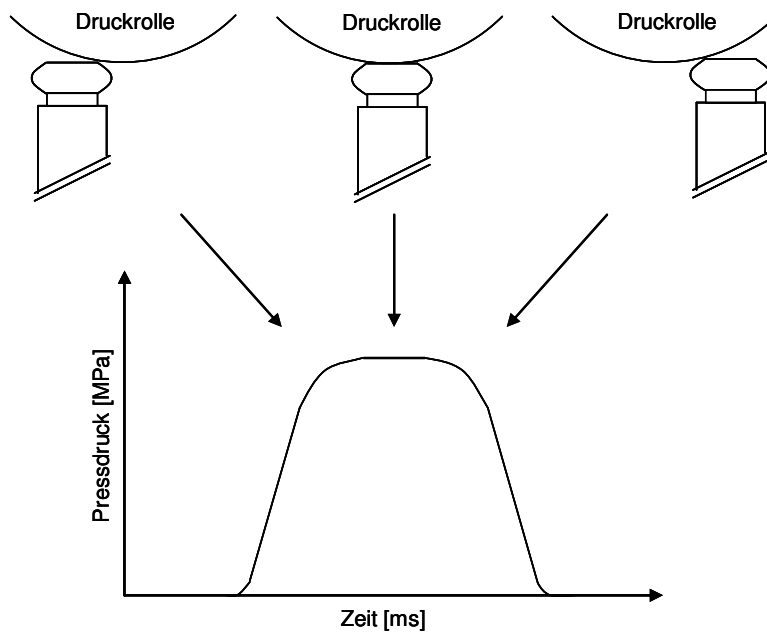
TPH = Tabletten pro Stunde

LS = Linear speed [ $\text{ms}^{-1}$ ]

UPM = Umdrehungen pro Minute

Der Pressdruck-Zeit-Verlauf sowie die jeweilige Position des Oberstempels sind in der Abbildung 4-27 dargestellt.





**Abbildung 4-27:** Pressdruck-Zeit-Verlauf an einer Rundlauftablettenpresse und die jeweilige Position des Oberstempels

Die Dauer der Dwell Time ergibt sich aus dem planen Teil des Stempelkopfes, dem Druckrollenradius und dem horizontalen Versatz der Druckrollen (Schmidt, 1987). Die Dwell Time kann verlängert werden, wenn der abgeflachte Teil des Stempelkopfes zu Lasten des Krümmungsradius vergrößert wird, da der Einfluss des Krümmungsradius des Stempels auf die Be- und Entlastungsphase gering ist (Schmidt, 1987).

#### 4.4.2 Wegtaster

Die Auswahl der Wegtaster erfolgte unter Berücksichtigung folgender Kriterien:

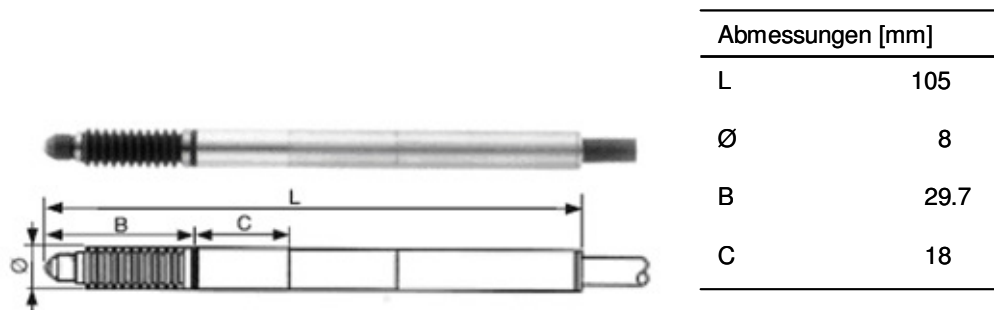
- Baugröße und -form
- Messgeschwindigkeit, Messweg und Messgenauigkeit
- Vibrationsunempfindlichkeit

Aufgrund der Funktionsweise von Rundlauftablettenpressen, bei denen die Stempel in schienenartigen Bahnen und Führungsschienen auf- und abbewegt werden, spielt die Baugröße und -form der Sensoren bei der Entscheidung eine ausschlaggebende Rolle. Dies bedingt, dass die Wegtaster zur Wegmessung an der 102i in den benachbarten Stempelaufnahmen des Stempels fixiert werden müssen. Aus diesem

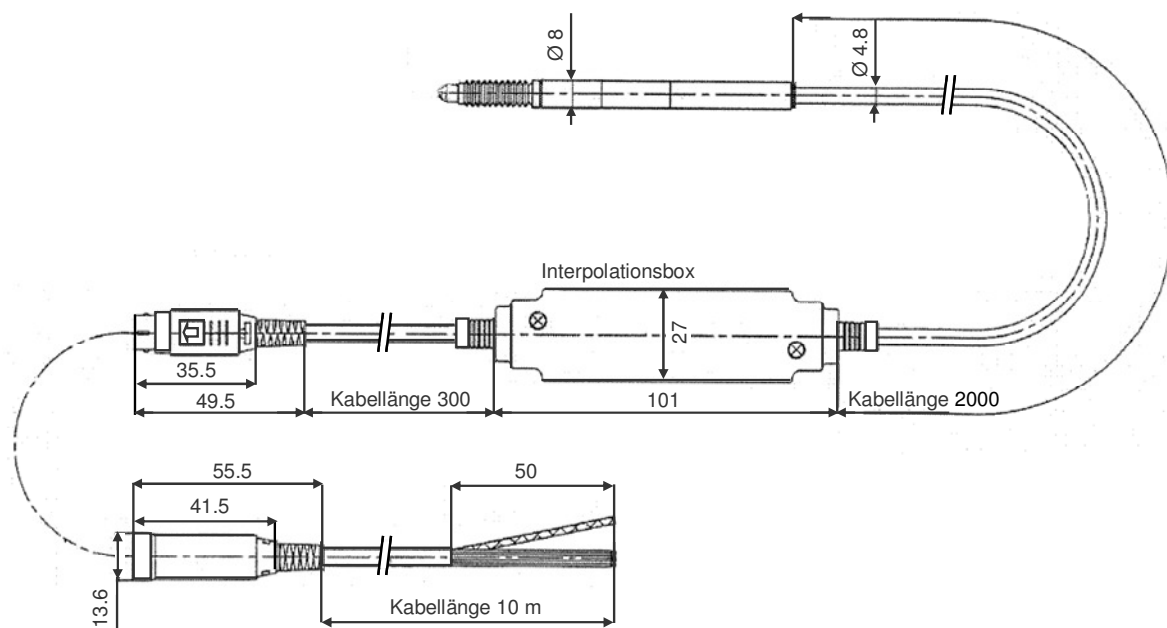
Grund dürfen die Wegtaster inklusive der notwendigen Kabelbiegung die Länge der Stempel der Stempelnorm „Eurostandard D“ mit 133,6 mm nicht überschreiten, um zu verhindern, dass die Kabel der Wegsensoren in den Führungsschienen hängen bleiben und es somit zum Kabelbruch kommt.

Zur Wegmessung an der FETTE 102i kamen inkrementale Wegtaster (Sony Manufacturing Systems Corporation, Saitama, Japan) zum Einsatz, da diese alle maßgeblichen Anforderungen erfüllen.

Die schematische Darstellung des Wegsensors sowie dessen Abmessungen sind der Abbildung 4-28 zu entnehmen.



**Abbildung 4-28:** Foto und schematische Darstellung des inkrementalen Wegtasters sowie dessen Abmessungen (Burster Präzisionstechnik, a)



**Abbildung 4-29:** Schematische Darstellung des inkrementalen Wegtasters, der Interpolationsbox sowie des Kabels inklusive Steckverbindung (Burster Präzisionstechnik, b)

Der Wegtaster, die Interpolationsbox sowie das Kabel inklusive Steckverbindung sind in der Abbildung 4-29 schematisch dargestellt. Das Kabel zwischen Wegsensor und Interpolationsbox beträgt standardmäßig 2000 mm. Um einen „Kabelsalat“ auf dem Matrizen Tisch zu vermeiden, wurde das Kabel von Herstellerseite auf 500 mm gekürzt. In der Auswerteelektronik des Wegtasters, der sogenannten Interpolationsbox, werden die dem Rechnungsbetrag entsprechen sinusförmigen Ausgangssignale interpoliert und als digitale Impulse mit einer Teilung von  $0,5\ \mu\text{m}$  ausgegeben (Francke, 2008).

In der nachfolgenden Tabelle sind die technischen Daten des inkrementalen Wegtasters 8738-DK812R5 aufgeführt.

**Tabelle 4-20:** Technische Daten des inkrementalen Wegtasters 8738-DK812R5 (Burster Präzisionstechnik, a; Sony Manufacturing Systems Corporation, 2005)

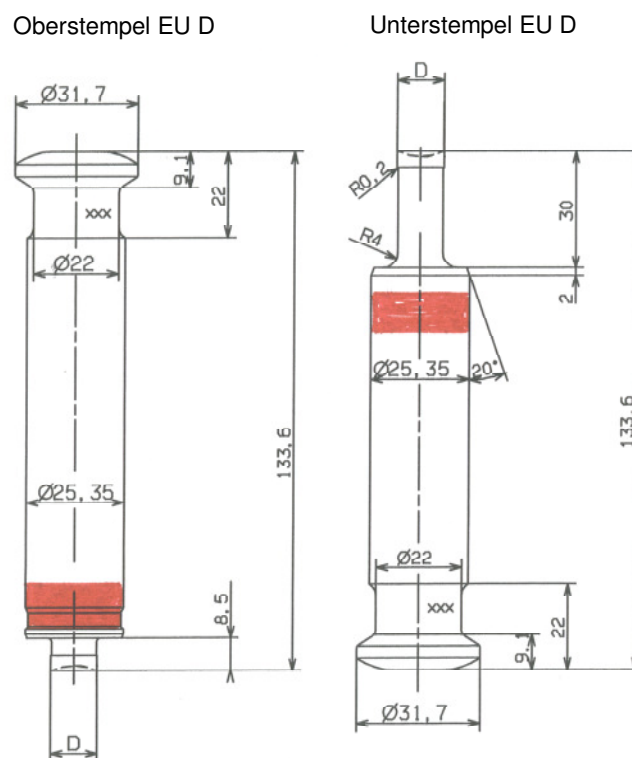
Signalteilung	40 $\mu\text{m}$
Auflösung	0,5 $\mu\text{m}$
Messbereich	12 mm
maximale Ansprechgeschwindigkeit	100 m/min
minimale A/B-Phasendifferenz	100 ns
Vibrationsfestigkeit	100 m/s
Schockbeständigkeit	1000 m/s
Lebensdauer	5 Millionen Zyklen
Gewicht (ohne Kabel)	30 g
Speisespannung	5 V $\pm$ 5 %
Stromaufnahme	max. 300 mA
Leistungsaufnahme	1,8 W
zulässige Zählerfrequenz	2,5 MHz

Die Kalibrierung des Wegtasters erfolgt von Herstellerseite mit einer maximalen Abweichung von  $\pm 0,5\ \mu\text{m}$  über den gesamten Messbereich. Bei Einhaltung der Montagehinweise kann auf eine Rekalibrierung im eingebauten Zustand verzichtet werden (Francke, 2008). Für eine Referenzpunktermittlung ist ein Nullimpuls notwendig, der zu Beginn jeder Messung angefahren werden muss.

Das Funktionsprinzip der inkrementalen Sensoren ist in dem Kapitel 3.5 detailliert aufgeführt. Dressler (2001) instrumentiert eine Exzenterpresse sowohl mit induktiven als auch mit inkrementalen Wegsensoren und beschreibt die Vorzüge des inkrementalen Messsystems.

### 4.4.3 Versuchsvorbereitende Maßnahmen

In der Abbildung 4-30 ist ein Ober- und Unterstempel der Stempelnorm „Eurostandard D“ (FETTE Compacting, Schwarzenbek) schematisch dargestellt. Die grau schraffierten Bereiche geben die Positionen wieder, die zur Befestigung der Stempelhalterungen herangezogen werden können.

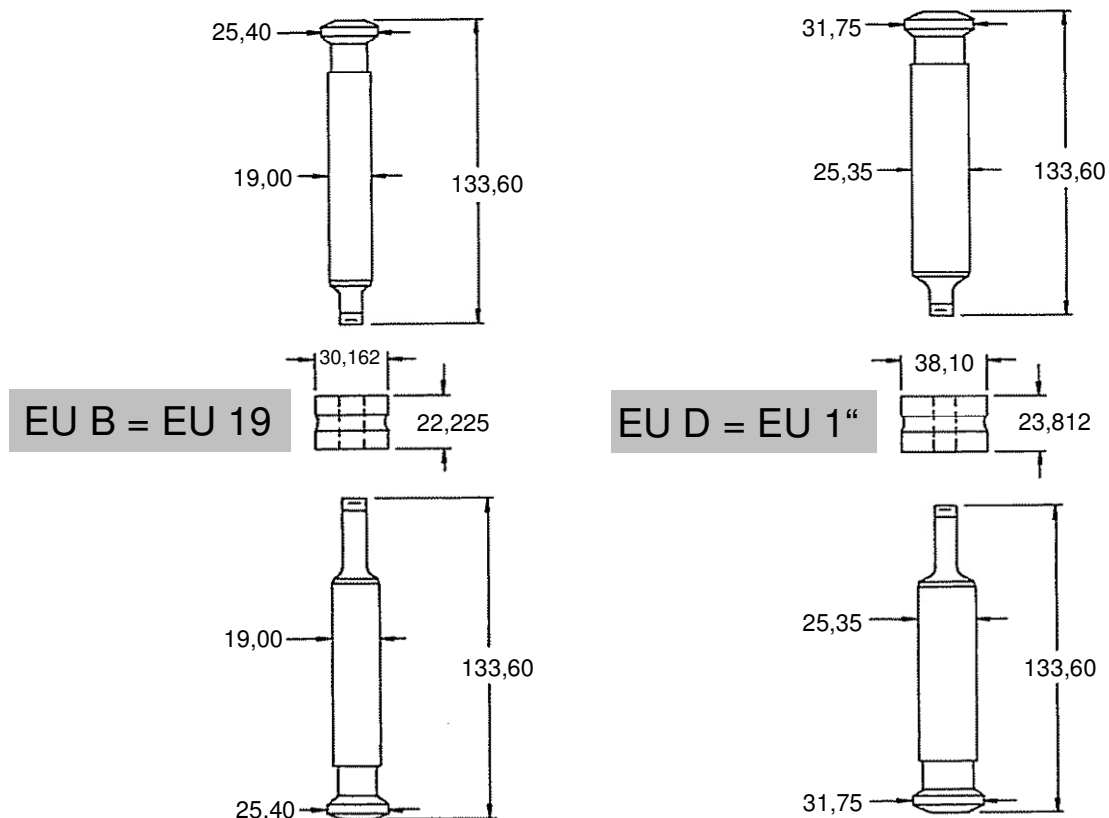


**Abbildung 4-30:** Schematische Darstellung des Ober- und Unterstempels (FETTE Compacting, b) sowie der jeweilige Bereich, der zur Befestigung der Stempelhalterung genutzt werden kann

Für den Versuch der Wegmessung wurden biplane Stempel mit einem Durchmesser von 9 mm verwendet. Um die Oberstempelhalterung am Oberstempel montieren zu

können, wurde dieser ohne Einkerbung, die zur Befestigung der Staubschutzkappe vorgesehen ist, bestellt. Des Weiteren waren zwei von unten enthöhlte Blindmatrizen zur Messung des Referenzpunktes vonnöten. Diese Spezialanfertigung war notwendig, um zu vermeiden, dass der Messbereich der Wegtaster von 12 mm überschritten wurde.

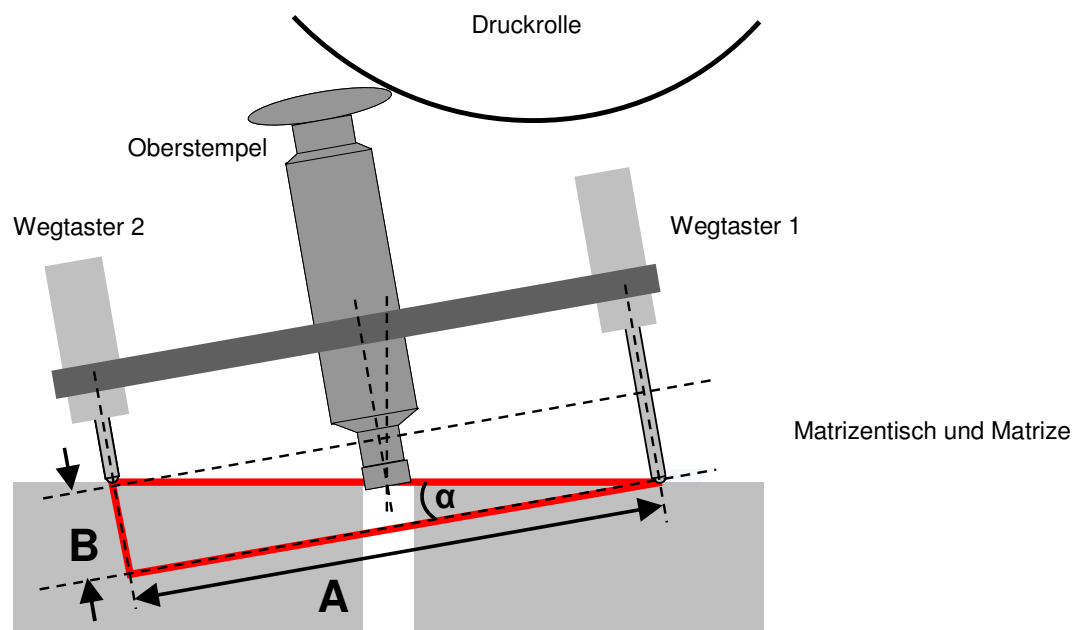
Für diesen Versuch wurde ein Rotorwechsel durchgeführt, um das Matrizen-scheibenpaket mit 24 Stempelstationen der Stempelnorm „Eurostandard B“ gegen einen Rotor mit 20 Pressstationen der Norm „Eurostandard D“ zu ersetzen. Der Durchmesser der Stempelaufnahme wurde durch den Wechsel von 19 mm auf 25,35 mm vergrößert. Durch diesen Platzgewinn konnte sichergestellt werden, dass sich die Oberstempelhalterung frei in der Oberstempelaufnahme bewegen kann. Die Abmessungen der Stempelnorm „Eurostandard B“ und „Eurostandard D“ sind in der Abbildung 4-31 gegenübergestellt.



**Abbildung 4-31:** Gegenüberstellung und Abmessungen der Stempelnorm „Eurostandard B“ sowie der Norm „Eurostandard D“ (modifiziert nach American Pharmaceutical Association, 2001)

#### 4.4.4 Montage der Wegtaster

Bei Rundlauftablettenpressen stellt die Kippbewegung des Stempels beim Durchgang unter der Druckrolle (Abbildung 4-32) eine große Fehlerquelle bei der Wegmessung dar. Um zu verhindern, dass beim Auftreffen des Stempelkopfes auf die Druckrolle falsche Werte (Neuhaus, 2006) sowie während der Druckhaltephase fälschlicherweise Wegänderungen gemessen werden (Schmidt, 1989), wurden sowohl am Ober- als auch am Unterstempel je zwei Sensoren, links und rechts vom Messstempel in der Stempelaufnahme, montiert.



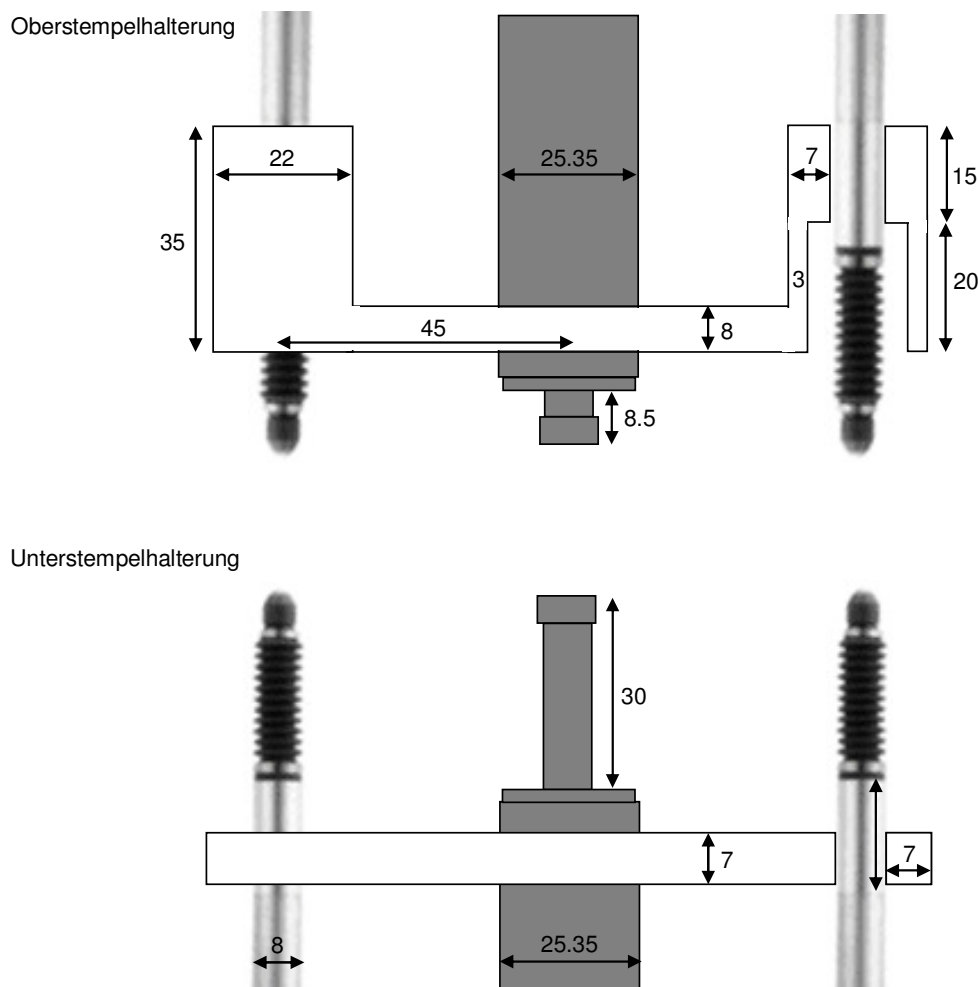
**Abbildung 4-32:** Schematische Darstellung des Stempelkippens an einer Rundlauftablettenpresse in der Kippachse B (Neuhaus, 2006)

Die Kippbewegung des Stempels unter der Druckrolle an einer Rundlauftablettenpresse kann nach der Gleichung 4-3 berechnet werden. B gibt die Differenz zwischen den zwei gemessenen Werten der beiden Wegtaster wieder, während A den Abstand zwischen diesen beiden Sensoren darstellt (Neuhaus, 2007).

$$\tan \alpha = \frac{B}{A}$$

Gl. 4-3

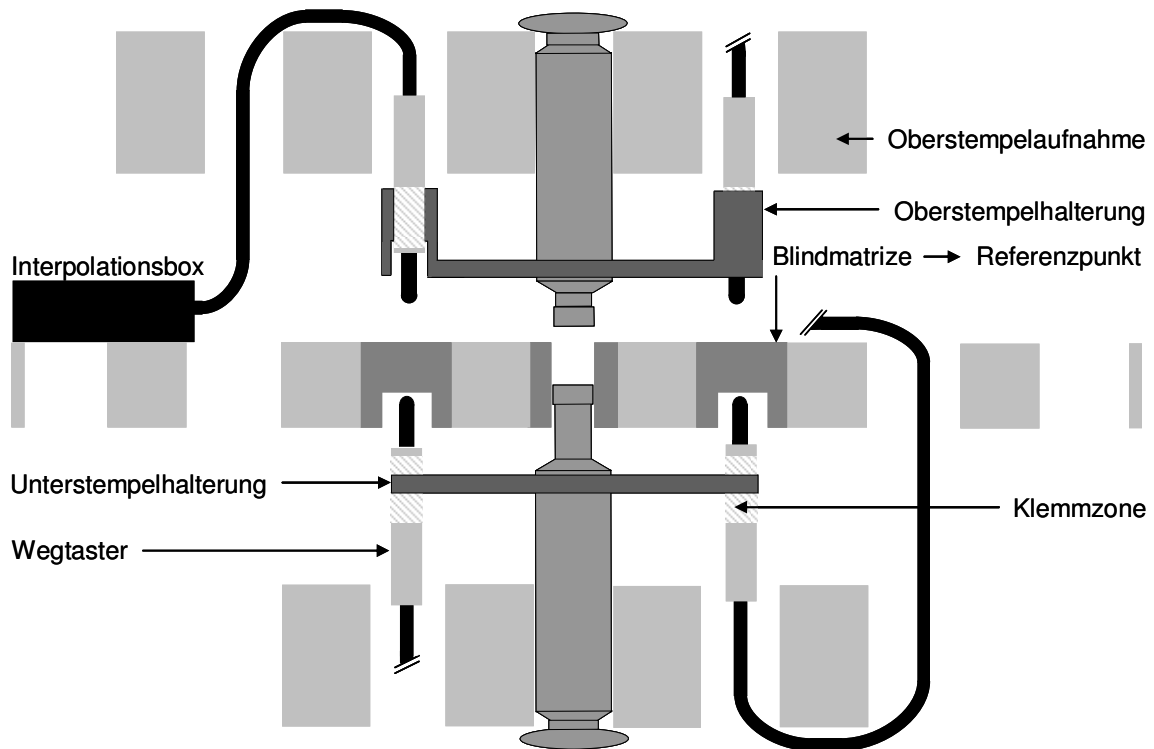
Die Wegtaster wurden mit speziell angefertigten Aluminiumhalterungen am Ober- und Unterstempel befestigt. Die Abmessungen der Halterungen sind in der Abbildung 4-33 zusammengefasst. Beim Einbau der Sensoren muss sicher gestellt werden, dass das Sensorgehäuse in den Aluminiumhalterungen nicht zu fest eingespannt wird. Trotz des gehärteten Schaftes sollten hohe Anzugsmomente in der Klemmzone (Bereich C, Abbildung 4-28) vermieden werden.



**Abbildung 4-33:** Darstellung der Ober- und Unterstempelhalterungen sowie deren Abmessungen

Die Befestigungsposition der inkrementalen Wegtaster am Ober- und Unterstempel sowie die speziell angefertigten Blindmatrizen sind in der folgenden Abbildung schematisch dargestellt. Die Kabel der Sensoren wurden in den benachbarten Stempelaufnahmen der Wegtaster auf die Matrizenoberkante des Rotors zurück geführt. Die Kabel der Wegtaster, die rechts vom Stempel montiert wurden, wurden

hinter diesem vorbeigeführt, so dass die Kabelführung aller vier Wegtaster auf gleicher Höhe im Uhrzeigersinn erfolgte (Abbildung 4-36).



**Abbildung 4-34:** Schematische Darstellung der Befestigungsposition der inkrementalen Wegtaster an der Rundlauftablettenpresse 102i

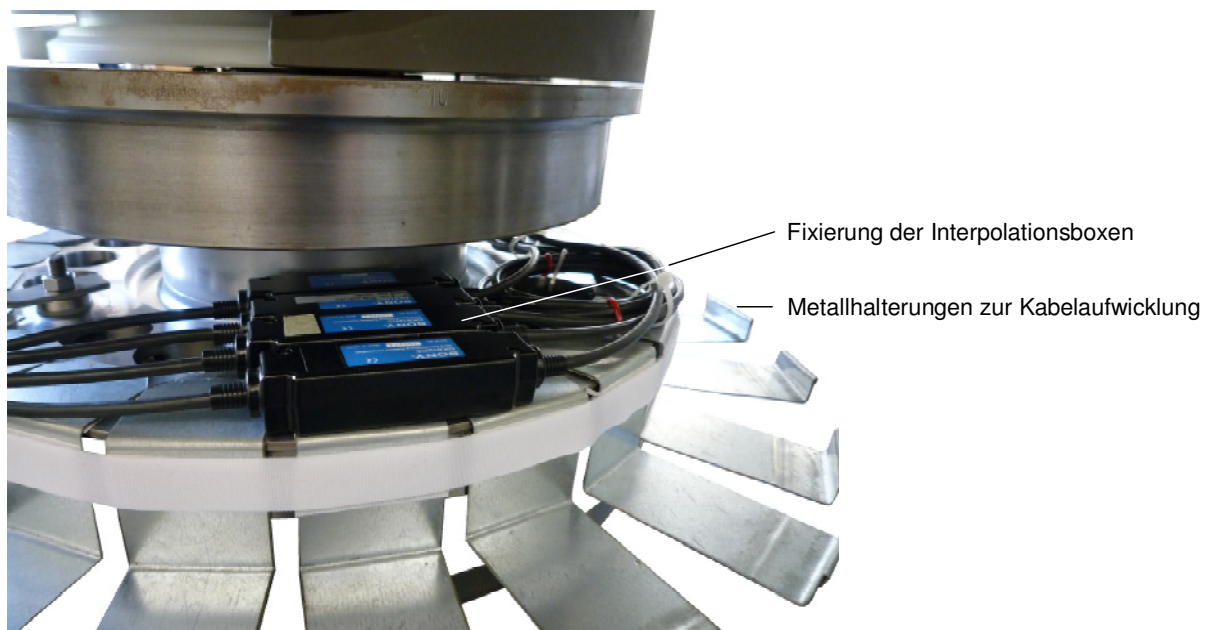
Die Kabel der Wegtaster wurden an der Kabelbiegung mit einem dünnen, gut biegbaren Metallstück verstärkt, das zusätzlich mit Tapeband umwickelt wurde (Abbildung 4-35). Diese Maßnahme verfolgte zwei Ziele. Zum einen sollte das Kabel in den Führungsschienen und beim Auftreffen auf die Druckrolle vor Beschädigungen geschützt werden, des Weiteren sollte die Bewegungsfreiheit der Kabel auf ein Minimum reduziert werden, um zu verhindern, dass die Kabel der Wegsensoren in den Führungsschienen zu viel Spiel haben.

Eine weitere Herausforderung stellte die Aufwicklung der Wegsensorkabel um den rotierenden Matrizentisch dar. Dafür wurden Metallhalterungen zunächst mit doppelseitigem Klebeband auf den Matrizentisch geklebt und dann mit einem Klettband fixiert (Abbildung 4-36). Die Interpolationsboxen wurden auf gleicher Höhe, 180 °C vom Messstempel, auf dem Rotor aufgeklebt und zusätzlich mit Kabelbinder befestigt.





**Abbildung 4-35:** Verstärkung des Kabels durch ein gut biegbares Metallstück (eigenes Fotomaterial)

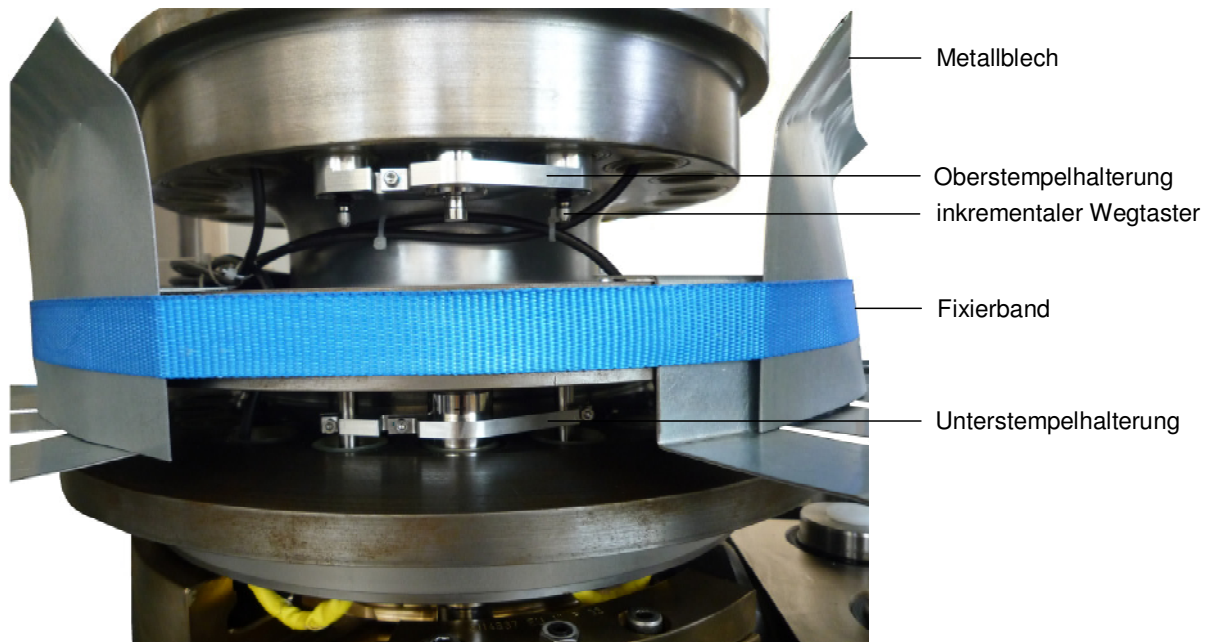


**Abbildung 4-36:** Fixierung der Interpolationsboxen und Metallhalterungen zur Kabelaufwicklung (eigenes Fotomaterial)

Links und rechts von der Messanordnung wurden gebogene Metallbleche mit einem Fixierband befestigt, um zu gewährleisten, dass die Verlängerungskabel auf die

Metallhalterungen abgeleitet werden (Abbildung 4-37).

Alle Bauteile wurden so befestigt, dass bei Rotordrehzahlen von 70 UPM problemlos tablettiert werden konnte.



**Abbildung 4-37:** Messanordnung an Ober- und Unterstempel sowie Metallbleche zur Ableitung der Kabel auf die Metallhalterungen (eigenes Fotomaterial)

#### 4.4.5 Versuchsdurchführung

Als Beispielsubstanzen für die Untersuchungen wurden Emcompress Premium, Neosorb P60W, Pearlitol 200 SD, Starch 1500 und Avicel PH 102 verwendet, da diese die drei Verformungsmechanismen (Sprödbbruch, plastische und viskoelastische Deformation) repräsentieren. Den Hilfsstoffen wurde als Schmiermittel Magnesiumstearat Pharma veg in der erforderlichen Konzentration beigemischt, um ein Anhaften an den Presswerkzeugen zu vermeiden. Die Parameter und Einstellungen an der Tablettenpresse sowie die jeweilige Schmiermittelkonzentration sind der Tabelle 4-21 zu entnehmen. Die für eine Tablette benötigte Pulvermenge wurde auf einer Präzisionswaage genau eingewogen und manuell in die Matrizen eingefüllt. Die Bestimmung der Partikeldichte der pulverförmigen Modellsubstanzen erfolgte mit Hilfe der Gasvergleichspyknometrie. Die experimentell ermittelten Partikeldichten der Füllstoffe sind der Tabelle 6-17 des Anhangs zu entnehmen.

**Tabelle 4-21:** Parameter und Einstellungen an der Tablettenpresse sowie die jeweilige Schmiermittelkonzentration bei Verwendung der einzelnen Substanzen

Substanz	Parameter	Einstellung
Avicel PH 102	Schmiermittelkonzentration [%]	0,5
	Rotordrehzahl [UPM]	60
	Tabletten/h (x 1000)	72
	Hauptpresskraft [kN]	6, 12, 18 und 24
	Vorpresskraft [kN]	-
Emcompress Premium	Schmiermittelkonzentration [%]	1,5
	Rotordrehzahl [UPM]	20, 40, 60 und 70
	Tabletten/h (x 1000)	24, 48, 72 und 84
	Hauptpresskraft [kN]	6, 12, 18 und 24
	Vorpresskraft [kN]	-
Neosorb P60W	Schmiermittelkonzentration [%]	0,5
	Rotordrehzahl [UPM]	20, 40, 60 und 70
	Tabletten/h (x 1000)	24, 48, 72 und 84
	Hauptpresskraft [kN]	6, 12, 18 und 24
	Vorpresskraft [kN]	-
Pearlitol 200 SD	Schmiermittelkonzentration [%]	1,5
	Rotordrehzahl [UPM]	60
	Tabletten/h (x 1000)	72
	Hauptpresskraft [kN]	6, 12, 18 und 24
	Vorpresskraft [kN]	-
Starch 1500	Schmiermittelkonzentration [%]	0,25
	Rotordrehzahl [UPM]	60
	Tabletten/h (x 1000)	72
	Hauptpresskraft [kN]	6, 12, 18 und 24
	Vorpresskraft [kN]	-

Bei der Rundlauftablettenpresse 102i ist eine Stempel-auf-Stempelpressung zur Referenzpunktermittlung nicht möglich. Zum Schutz der Maschinen beträgt die minimale Steghöhe, die am Bedienterminal eingegeben werden kann, 0,05 mm. Aus diesem Grund wurde zur Referenzwertbestimmung ein Metallplättchen mit einer Höhe von 3,5 mm verwendet. Die Messung des Referenzpunktes erfolgte dynamisch bei der im jeweiligen Versuch verwendeten Drehzahl des Rotors. Die Bestimmung des Referenzpunktes wurde während einer Versuchsreihe in regelmäßigen Abständen wiederholt.

Zu Beginn jeder Messreihe wurde dieser zunächst zweimal ermittelt, bevor drei Tabletten hintereinander bei einer Presskraft tablettiert wurden. Danach wurde der Referenzpunkt durch eine Doppelbestimmung erneut ermittelt. In diesem Rhythmus wurden die Versuche aller Modellsubstanzen durchgeführt. Bei einer Abweichung der Referenzwerte von mehr als 10  $\mu\text{m}$  untereinander wurden die erhaltenen Datensätze verworfen und die Messungen erneut durchgeführt.

In dem vorliegenden Versuch wurde der Einzeltablettenmodus, der Teil des „Galenik-Programms“ an der 102i ist, verwendet. Die Presse wurde so eingestellt, dass nach der manuellen Befüllung der Matrize beim Starten der 102i genau ein Komprimat gepresst wurde und das Stempelpaar nach dem Pressvorgang wieder auf der Füllposition zum Stehen kam. Im Einzeltablettenmodus waren zwei aufeinanderfolgende Messungen möglich, ehe die Verlängerungskabel von den Metallhalterungen gewickelt werden mussten. Bei diesem Vorgang musste zunächst die Steckverbindung zwischen dem BNC-Board und dem Rechner getrennt werden, ehe die Steckverbindung zwischen dem Inkrementalsensor und dem Verlängerungskabel gelöst werden konnte. Nach dem Abnehmen der Kabel von den Metallhalterungen musste zuerst die Verbindung zwischen dem Wegtaster und dem Verlängerungskabel geschlossen werden, bevor das Kabel des BNC-Boards wieder an den Computer angeschlossen werden konnte. Die beschriebene Reihenfolge musste eingehalten werden, um eine Beschädigung oder Fehlfunktion der Wegtaster zu verhindern.

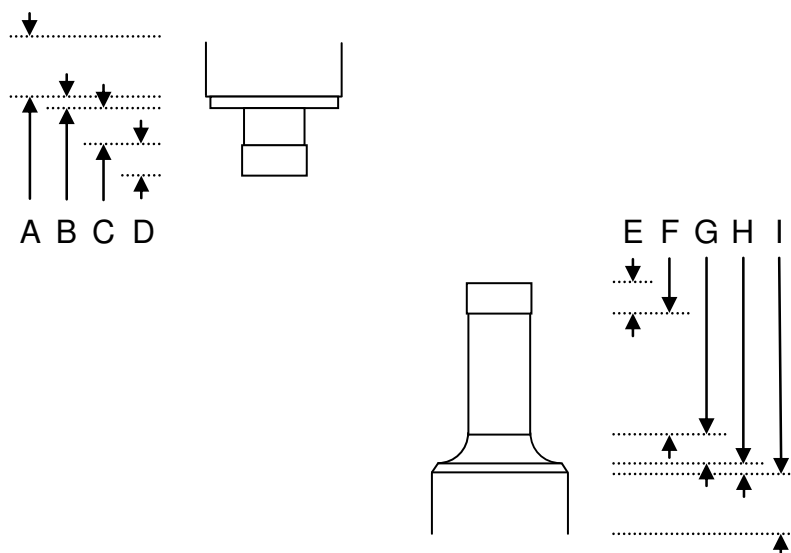
Zu Beginn einer Messung sowie nach jedem Zusammenstecken der Steckverbindungen war ein Nullimpuls zur Referenzpunktermittlung der Wegtaster notwendig. Bei den zwei Sensoren, die zur Erfassung des Oberstempelweges, genutzt wurden, erfolgte dies manuell. Die beiden am Unterstempel montierten Wegtaster waren so eingebaut, dass nach der Dosierschiene und vor der

Vordruckrolle der Nullimpuls der Sensoren automatisch durchlaufen wurde und somit der Referenzpunkt der Sensoren angefahren war.

Die Messdatenerfassung erfolgte sowohl mit dem unabhängigen Data Acquisition System DAQ4 (Hucke Software, Solingen) als auch mit der Maschinensoftware („Galenik-Programm“, FETTE Compacting, Schwarzenbek). Dieses ermöglicht die Aufnahme von Wegdaten, die zur Darstellung von Kraft-Weg-Diagrammen herangezogen werden. Die Ergebnisse der Wegmessversuche mit inkrementalen Wegtastern dienen dem Vergleich und der Überprüfung des „Galenik-Programms“ der Presse 102i.

#### 4.4.6 Ergebnisse und Auswertung

Die Berechnung der elastischen Stempeldeformation erfolgte nach dem Hook'schen Gesetz, nach dem die elastische Verformung proportional zur einwirkenden Kraft ist. Der Ober- und der Unterstempel wurden von der Stempelspitze bis zur Mitte der Befestigungsposition der Wegtaster in geometrische Untereinheiten aufgeteilt (Abbildung 4-38). Die Höhe sowie die Querschnittsfläche des jeweiligen Segments sind der Tabelle 4-22 zu entnehmen.



**Abbildung 4-38:** geometrische Unterteilungen des Oberstempels (links) und des Unterstempels (rechts), die beim Pressvorgang gestaucht werden

**Tabelle 4-22:** Abmessungen der geometrischen Stempelunterteilungen, die für die Berechnung der Stempeldeformation des biplanen Stempelpaares der Norm „Eurostandard D“ (9 mm, rund) benötigt werden

Unterteilung der Stempel		Höhe h [mm]	Querschnittsfläche A [mm <sup>2</sup> ]
Oberstempel	A	7,0	504,71
	B	2,0	485,00
	C	4,25	55,42
	D	4,25	63,62
Unterstempel	E	4,25	63,62
	F	22,75	55,42
	G	3,0	155,03
	H	2,0	485,00
	I	7,25	504,71

Die elastische Deformation der geometrischen Stempeluntereinheiten A-I wurde mit Hilfe folgender Gleichung berechnet:

$$\varepsilon = \frac{\Delta l}{h} \quad \text{Gl. 4-4}$$

$\varepsilon$  gibt die Stauchung in Form einer Längenänderung ( $\Delta l$ ) zur ursprünglichen Höhe ( $h$ ) wieder. Aus der Normalspannung  $\sigma$ , der Kraft  $F$  und der Querschnittsfläche  $A$  der jeweiligen Stempelunterteilungen kann unter Einbeziehung der Gleichungen 4-5 und 4-6 die relative Längenänderung ( $\Delta l$ ) nach Gleichung 4-7 berechnet werden (Dressler, 2002).

$$\sigma = \frac{F}{A} \quad \text{Gl. 4-5}$$

$$\sigma = \varepsilon \cdot E \quad \text{Gl. 4-6}$$

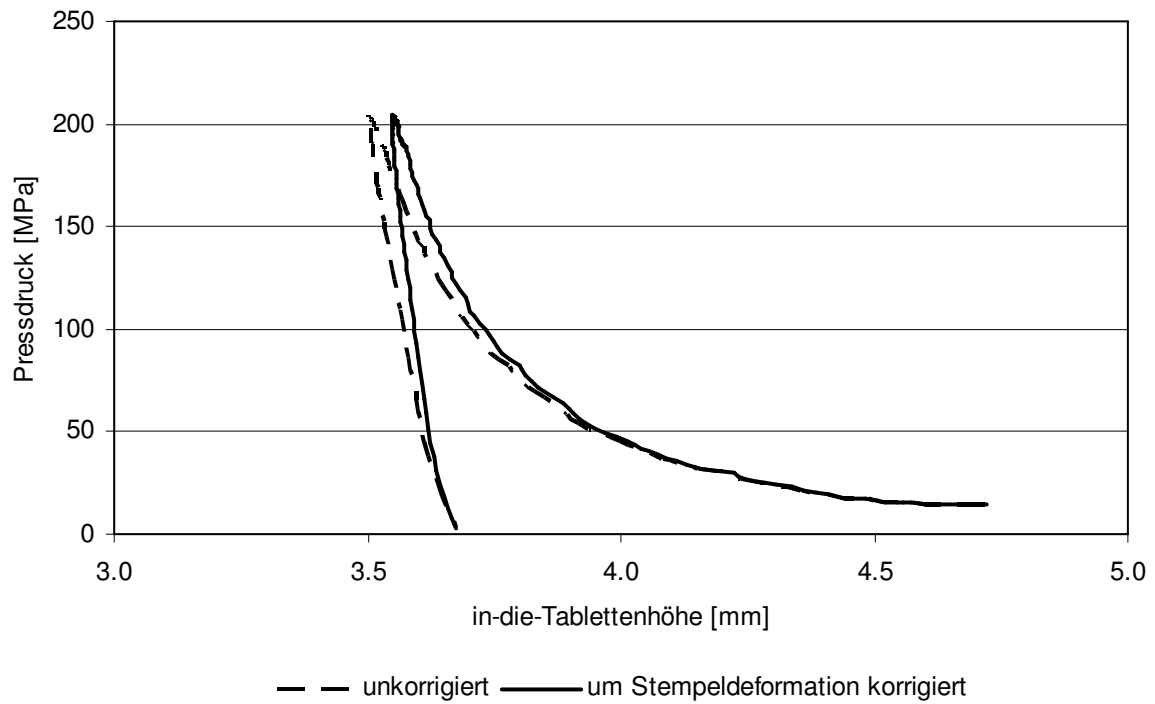
$$\Delta l = \frac{F \cdot h}{E \cdot A} \quad \text{Gl. 4-7}$$

Das Elastizitätsmodul (E) des verwendeten Kaltarbeitsstahls beträgt nach Herstellerangabe  $190000 \text{ N} \cdot \text{mm}^{-2}$ . Durch Einsetzen des Elastizitätsmoduls und Umrechnung der Einheiten kann die relative Längenänderung ermittelt werden.

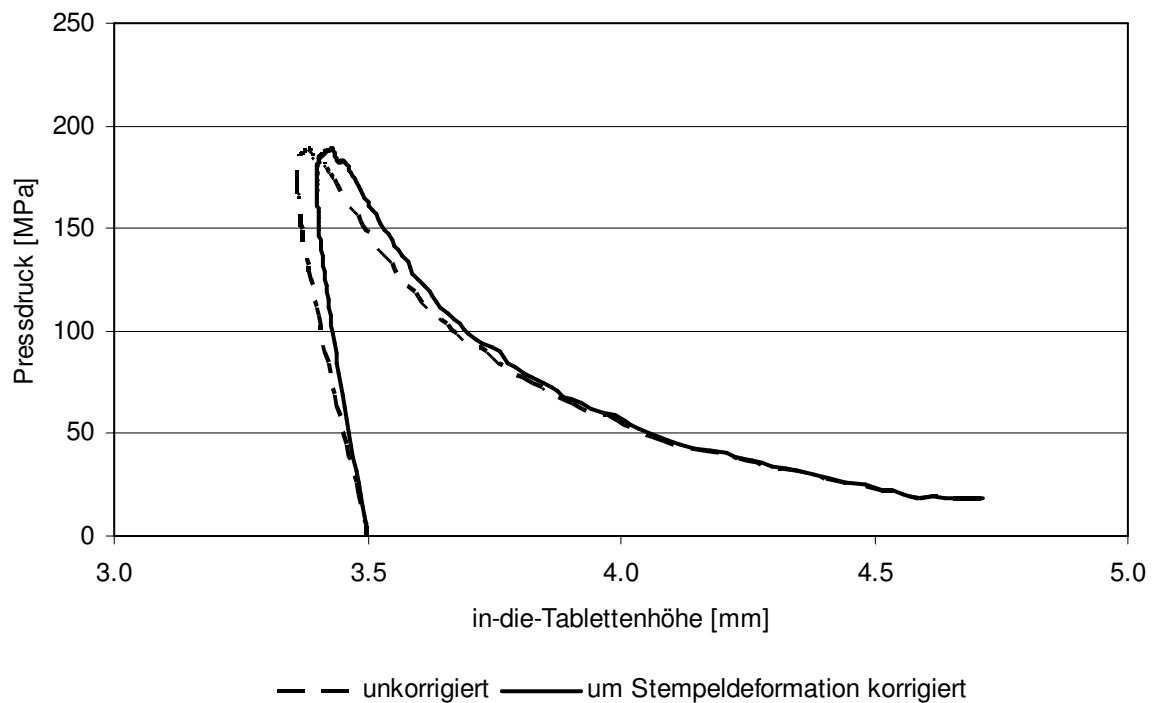
$$\Delta l [\mu\text{m} \cdot \text{kN}^{-1}] = \frac{1000 \cdot 1000 \text{ N} \cdot h}{190000 \text{ N} \cdot \text{mm}^{-2} \cdot A} \quad \text{Gl. 4-8}$$

Die Addition der Teilstauchungen ergeben eine Stempelstauchung des verwendeten Ober- und Unterstempels von  $0,850 \mu\text{m} \cdot \text{kN}^{-1}$  bzw.  $2,711 \mu\text{m} \cdot \text{kN}^{-1}$ , so dass daraus eine Gesamtstauchung von  $3,561 \mu\text{m} \cdot \text{kN}^{-1}$  resultiert. Alle in dieser Arbeit erhaltenen Ergebnisse zur Wegmessung wurden um den Wert der elastischen Stempeldeformation korrigiert.

Der Pressdruck gegen die unkorrigierte und korrigierte in-die-Tablettenhöhe ist exemplarisch für Emcompress Premium (Abbildung 4-39) und Neosorb P60W (Abbildung 4-40) dargestellt. Die beiden Graphiken verdeutlichen eindrucksvoll, welche Fehler resultieren, wenn die erhaltene in-die-Tablettenhöhe nicht um die Stempel- und/oder Maschinendeformation korrigiert wird.



**Abbildung 4-39:** Pressdruck vs. in-die-Tablettenhöhe von Emcompress Premium



**Abbildung 4-40:** Pressdruck vs. in-die-Tablettenhöhe von Neosorb P60W



Der Yield Pressure ( $P_Y$ ) ist ein Mass für den inneren Widerstand gegen die plastische Verformung (Dressler, 2002) und nimmt mit zunehmender Pressgeschwindigkeit zu (Gabaude, 1999).

Der Yield Pressure und dessen Abhängigkeit von der Deformationsgeschwindigkeit (Ritschel, 2002) geben wichtige Informationen zum Verformungsverhalten von pharmazeutischen Hilfsstoffen. Bei Materialien mit plastischem Deformationsverhalten spielt die Tablettiergeschwindigkeit eine Rolle (David, 1977), während Substanzen, die zum Spröbruch neigen, eine geringe Empfindlichkeit zeigen und sich somit durch eine zeitunabhängige Deformation auszeichnen.

Die Strain Rate Sensitivity wurde von Roberts (1985) folgendermaßen definiert:

$$SRS = \frac{100 \cdot (YP1 - YP2)}{YP2} \cdot 100 \quad \text{Gl. 4-9}$$

SRS = Strain Rate Sensitivity

YP1 = Yield Pressure bei niedriger Geschwindigkeit

YP2 = Yield Pressure bei hoher Geschwindigkeit

Bei der Kompression von Tabletten fällt die minimale Steghöhe nicht zwangsläufig mit dem Auftreten des maximalen Pressdruckes zusammen. In der Regel nimmt die Steghöhe des Komprimates in Abhängigkeit der Relaxation weiter ab, obwohl das Pressdruckmaximum schon durchlaufen wurde. Die Relaxation ( $R_x$ ) kann nach folgender Formel berechnet werden:

$$R_x[\%] = \frac{(h_{P_{\max}} - h_{\min}) \cdot 100}{h_{\min}} \quad \text{Gl. 4-10}$$

$R_x$  = Relaxation [%]

$h_{P_{\max}}$  = Steghöhe bei maximalem Pressdruck [mm]

$h_{\min}$  = minimale Steghöhe [mm]

Nach Armstrong (1974) wird die elastische Rückdehnung nach der in-die-Methode während der Dekompressionsphase ermittelt. Die elastische Rückdehnung wird als prozentualer Wert, bezogen auf die minimale Steghöhe (Gleichung 4-11), angegeben. Dadurch kann die elastische Rückdehnung auch bei unterschiedlichen Steghöhen miteinander verglichen werden.

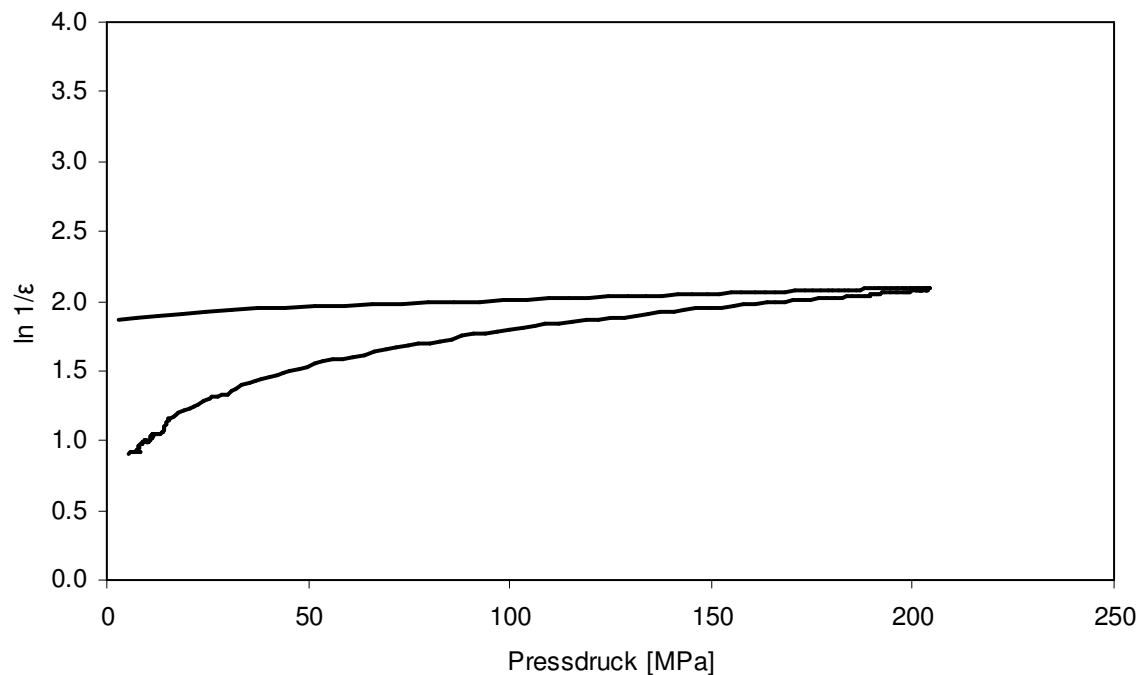
$$ER[\%] = \frac{(h_{5\text{MPa}} - h_{\min}) \cdot 100}{h_{\min}} \quad \text{Gl. 4-11}$$

$ER$  = elastische Rückdehnung [%]

$h_{5\text{MPa}}$  = Steghöhe bei einer Restkontaktkraft von 5 MPa [mm]

$h_{\min}$  = minimale Steghöhe [mm]

Der Heckel-Plot der Beispielsubstanz Emcompress Premium, die sich durch sprödebrüchiges Deformationsverhalten auszeichnet, ist der Abbildung 4-41 zu entnehmen.



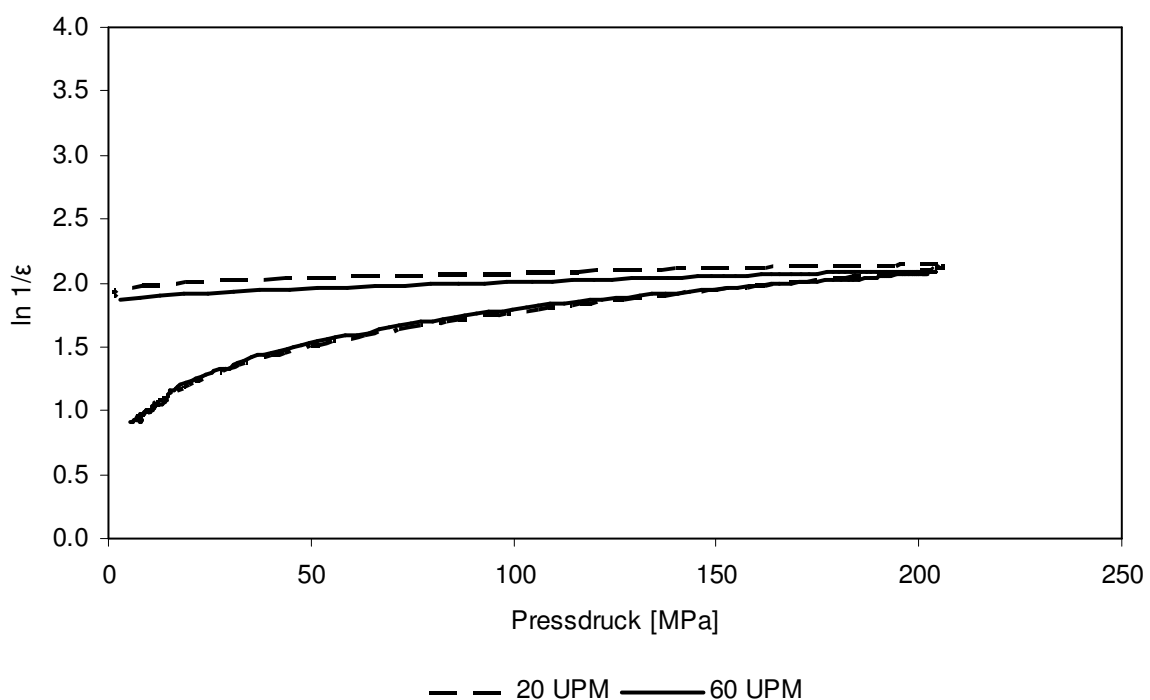
**Abbildung 4-41:** Heckel-Plot von Emcompress Premium bei einer Rotorgeschwindigkeit von 60 UPM

Bei niedrigen Pressdrücken, kommt es am Anfang der Kompression durch Fragmentierung/Sprödebruch zur Ausbildung neuer Partikeloberflächen, die mit einer Verkleinerung der Partikelgröße einhergeht. In diesem Druckbereich ist der Plot deutlich gekrümmt. Im weiteren Verlauf, bei hohen Pressdrücken, zeigt Emcompress Premium plastische Verformung, die sich durch die Linearität des Heckel-Plots in diesem Abschnitt äußert und auf eine geringe Strain Rate Sensitivity hindeutet (Roberts, 1985; Neuhaus, 2007). Der im Pressdruckmaximum auffallend spitz zulaufende Bereich ist charakteristisch für Substanzen, deren viskoelastischen Eigenschaften vernachlässigbar sind.

Der abfallende Bereich des Heckel-Plots wird genutzt, um in der Dekompressionsphase elastische Eigenschaften von Substanzen zu bestimmen (Paronen, 1986). Der bei Emcompress Premium nahezu horizontale Verlauf ist charakteristisch für

Substanzen, die sich durch eine geringe elastische Rückdehnung nach der Kompressionsphase auszeichnen (Duberg, 1986). Allerdings ist die elastische Rückdehnung stärker ausgeprägt als bei den wasserfreien Vertretern, da das Dihydrat einen größeren Anteil an plastischen Eigenschaften aufweist (Francke, 2008).

Das Komprimierungsverhalten von Emcompress Premium zeigt durch die sprödebrüchige Deformation nahezu keinen Einfluss auf die Tablettiergeschwindigkeit (Abbildung 4-42).



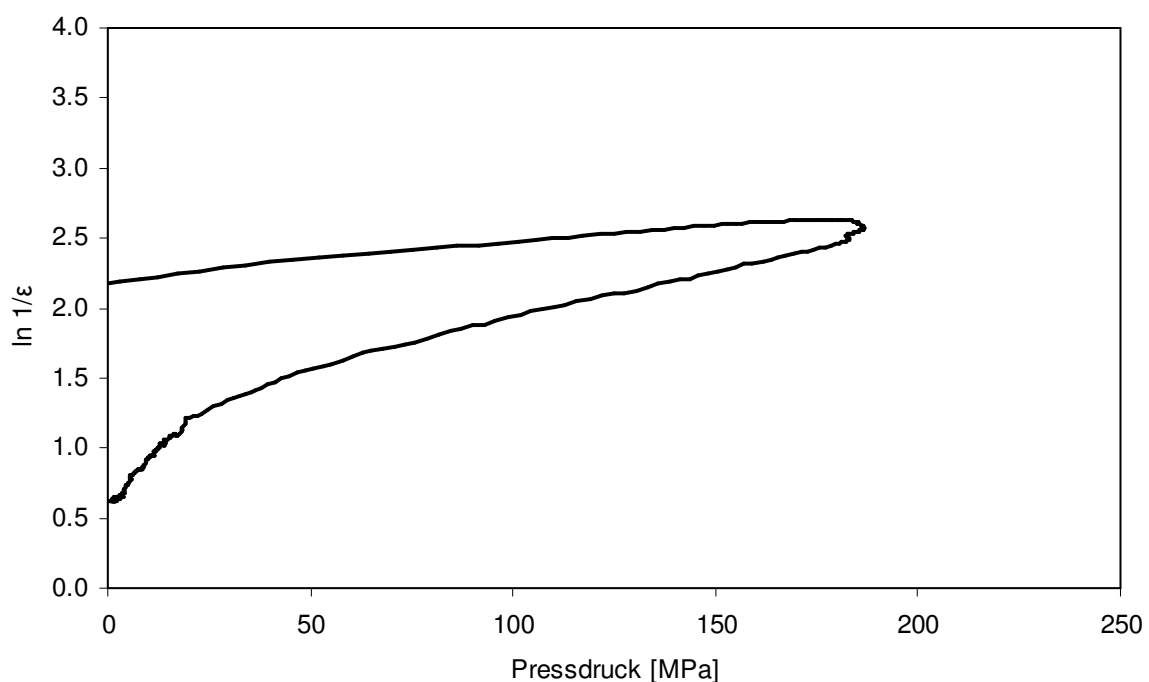
**Abbildung 4-42:** Heckel-Plot von Emcompress Premium bei unterschiedlichen Geschwindigkeiten

Pearlitol 200 SD zeichnet sich sowohl durch plastisches als auch durch sprödebrüchiges Verformungsverhalten aus (Abbildung 4-43).

Der ansteigende Teil des Heckel-Plots weist zunächst eine deutliche Krümmung auf, die auf Spröbruch/Fragmentierung bei niedrigen Pressdrücken hindeutet. Mit Zunahme des Pressdruckes zeigt Pearlitol 200 SD plastisches Deformationsverhalten, dass sich in der Linearität des Plots widerspiegelt. Der nahezu lineare Verlauf des Plots, auch bei höheren Pressdrücken, deutet auf eine geringe Strain Rate Sensitivity hin. Die im Pressdruckmaximum vorhandene Krümmung, deutet

darauf hin, dass die viskoelastischen Eigenschaften zwischen denen von rein sprödebrüchigen und rein plastisch verformbaren Materialien liegen.

Der abfallende Bereich von Pearlitol 200 SD zeichnet sich durch einen geringen Abfall aus, der auf eine geringe elastische Rückdehnung zurückzuführen ist. Allerdings ist die elastische Rückdehnung stärker ausgeprägt als bei Emcompress Premium, einer Substanz, die sich überwiegend durch Sprödebruch/Fragmentierung verformt.

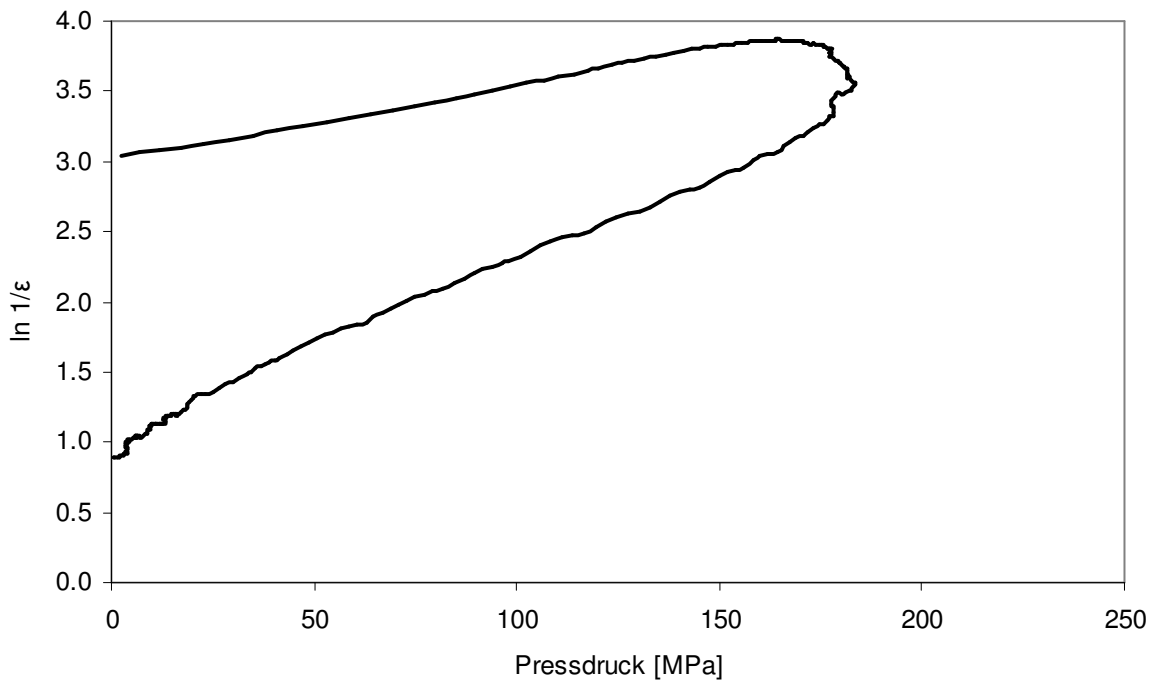


**Abbildung 4-43:** Heckel-Plot von Pearlitol 200 SD bei einer Rotorgeschwindigkeit von 60 UPM

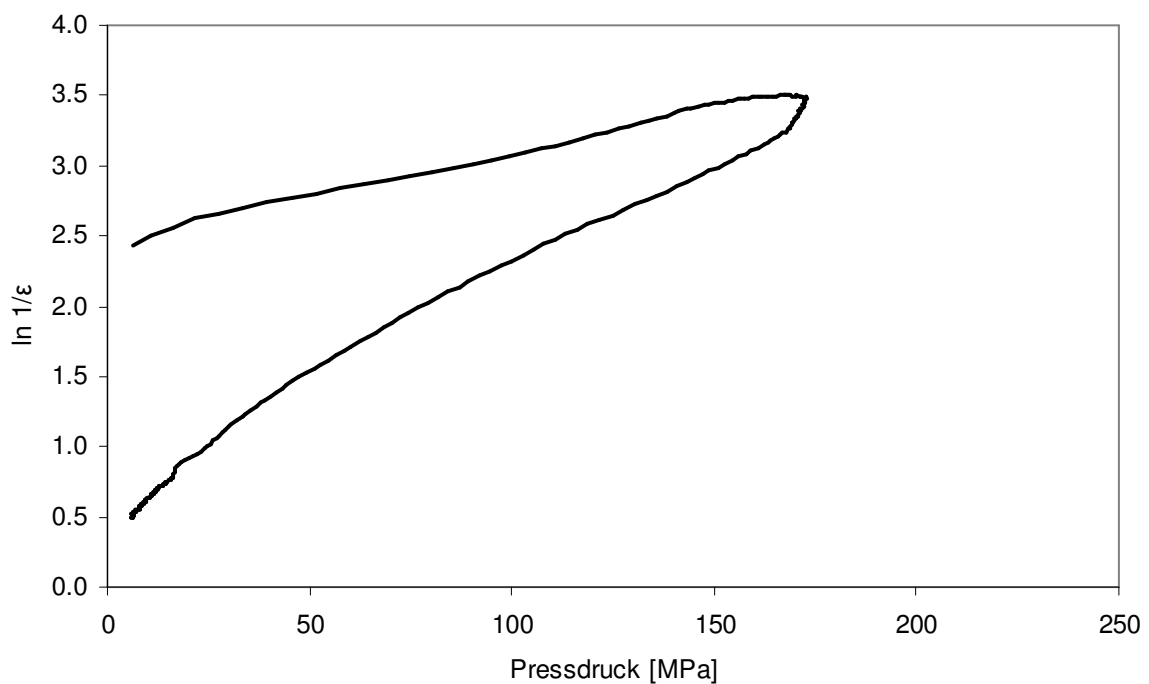
Sowohl Neosorb P60W (Abbildung 4-44) als auch Avicel PH 102 (Abbildung 4-45) sind charakteristisch für Substanzen, die sich überwiegend plastisch verformen.

Neosorb P60W zeigt bei niedrigen Pressdrücken keine Fragmentierung/Sprödebruch. Der Kurvenverlauf von Avicel PH 102 deutet darauf hin, dass während der Kompressionsphase ebenfalls so gut wie keine Fragmentierung/Sprödebruch stattfindet. Vielmehr zeichnet sich der ansteigende Bereich der beiden Heckel-Plots durch eine Linearität während der Kompressionsphase aus. Der gekrümmte Abschnitt im Pressdruckmaximum von Neosorb P60W und Avicel PH 102 lässt auf viskoelastisches Verhalten schließen. Die stärker ausgebildete Krümmung bei

Neosorb P60W lässt darauf schließen, dass diese Substanz höhere viskoelastische Eigenschaften aufweist.



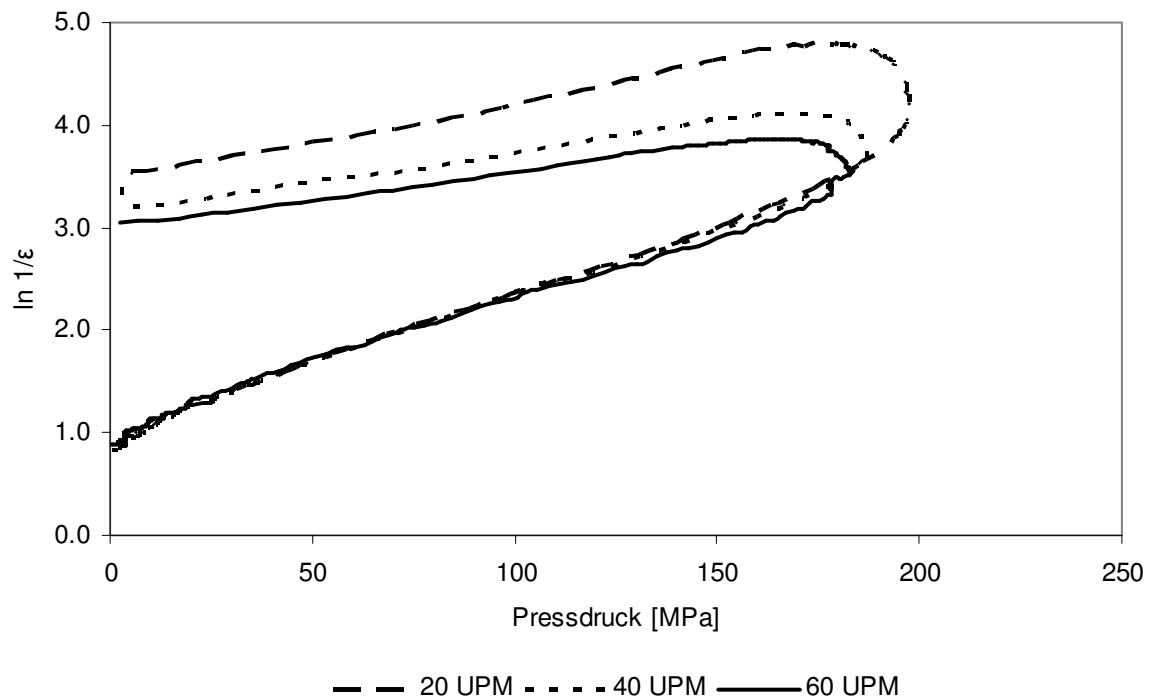
**Abbildung 4-44:** Heckel-Plot von Neosorb P60W bei einer Rotorgeschwindigkeit von 60 UPM



**Abbildung 4-45:** Heckel-Plot von Avicel PH 102 bei einer Rotorgeschwindigkeit von 60 UPM

Aus dem absteigenden Teil des Plots lässt sich ableiten, dass beide Substanzen eine gewisse elastische Rückdehnung aufweisen. Das Ausmaß ist allerdings bei Avicel PH 102 stärker ausgeprägt als bei dem Zuckeralkohol.

Da das plastische Fließen von Neosorb P60W eine Zeitabhängigkeit aufweist, hat die Tablettiergeschwindigkeit einen entscheidenden Einfluss (Abbildung 4-46).



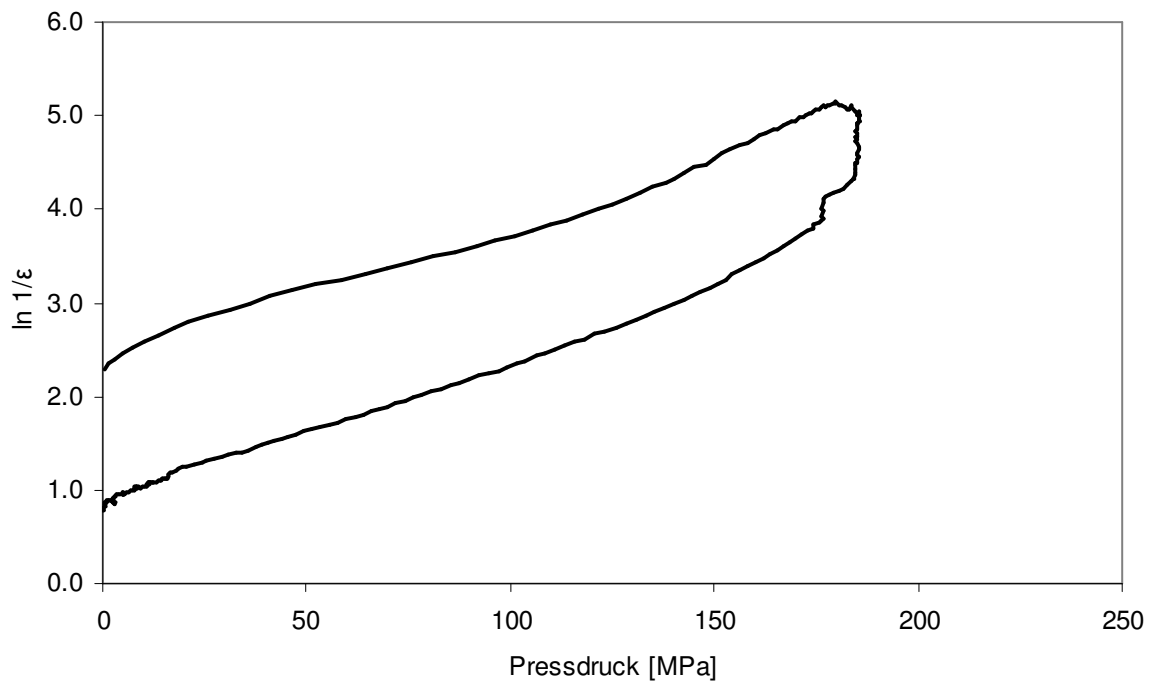
**Abbildung 4-46:** Heckel-Plot von Neosorb P60W bei unterschiedlichen Geschwindigkeiten

Der Heckel-Plot von Starch 1500, einer teilweise vorgelatinierten Maisstärke, ist der Abbildung 4-47 zu entnehmen.

Paronen (1983) konnte zeigen, dass sich Starch 1500 ausschließlich durch innerpartikuläre Verformung auszeichnet, bei der die Partikelgröße vollständig erhalten bleibt.

Der ansteigende Bereich, der bei niedrigen Pressdrücken überwiegend linear verläuft, lässt auf plastisches Fließen schließen. Der gekrümmte Bereich im Pressdruckmaximum deutet auf viskoelastisches Fließen hin (Humbert-Droz, 1982). Verglichen mit den vier übrigen Modellsubstanzen weist Starch 1500 eine ausgeprägte Relaxation auf. Dies lässt auf eine hohe Strain Rate

Sensitivity schließen. Bei Starch 1500 ist der abfallende Bereich des Heckel-Plots markant ausgebildet, das für die große elastische Rückdehnung des Materials spricht.



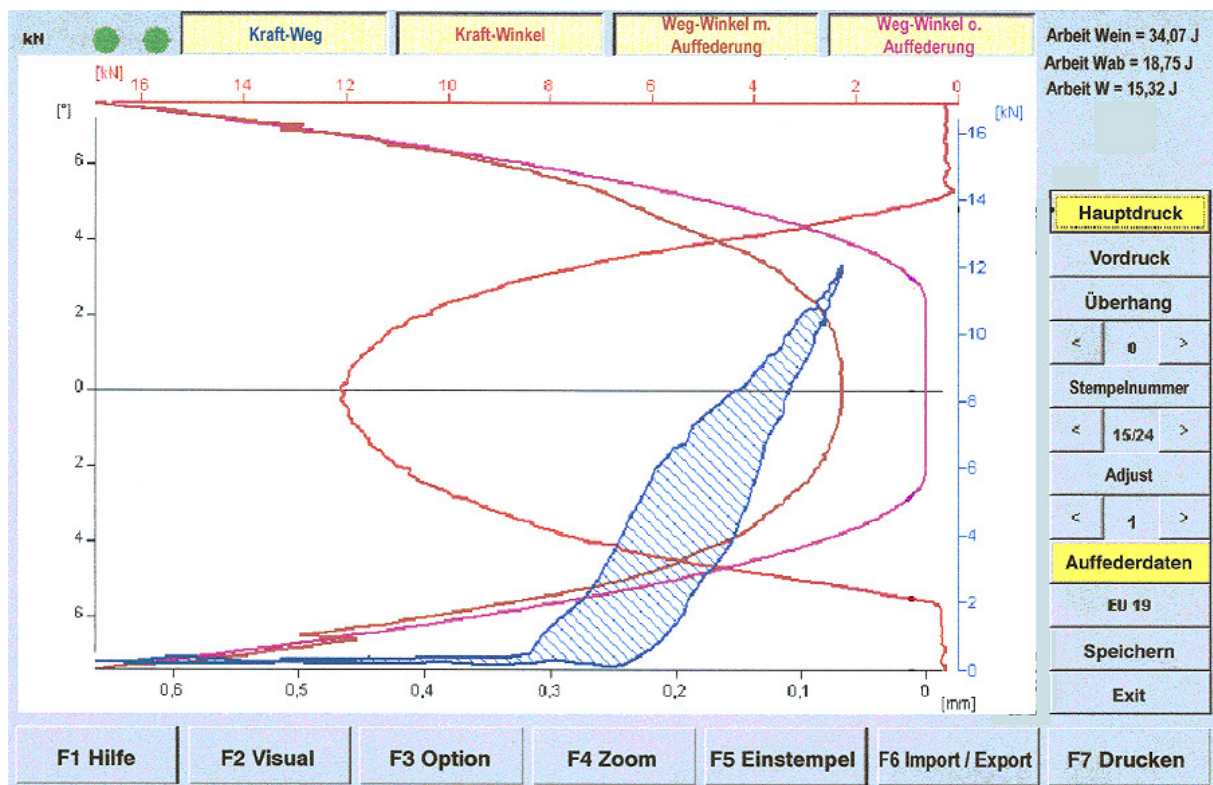
**Abbildung 4-47:** Heckel-Plot von Starch 1500 bei einer Rotorgeschwindigkeit von 60 UPM



#### 4.4.7 Vergleich der erhaltenen inkrementalen Wegdaten mit den Resultaten der Maschinensoftware („Galenik-Programm“)

Die Maschinensoftware („Galenik-Programm“) der 102i ermöglicht die Darstellung von Kraft-Weg-Diagrammen. Die entsprechenden Werte der Messkanäle werden als csv-File gespeichert, wobei pro Kanal 181 Datenpunkte aufgezeichnet werden. Folgende Parameter werden erfasst:

- Stempelweg
- Federweg
- Stempelweg-Federweg
- Presskraft
- Winkel im Bogenmaß



**Abbildung 4-48:** Graphische Darstellung von Kraft-Weg, Kraft-Winkel sowie Weg-Winkel mit und ohne Auffederung der Maschinensoftware („Galenik-Programm“) an der 102i (FETTE Compacting, a)

Neben dem Kraft-Weg werden auch der Kraft-Winkel sowie der Weg-Winkel mit und ohne Auffederung in Form der in Abbildung 4-48 gezeigten Graphik an dem Bedienterminal angezeigt.

Um die erhaltenen Daten des unabhängigen Messsystems mit denen der Maschinensoftware vergleichen zu können, wurde die Presskraft gegen den Stempelweg aufgetragen.

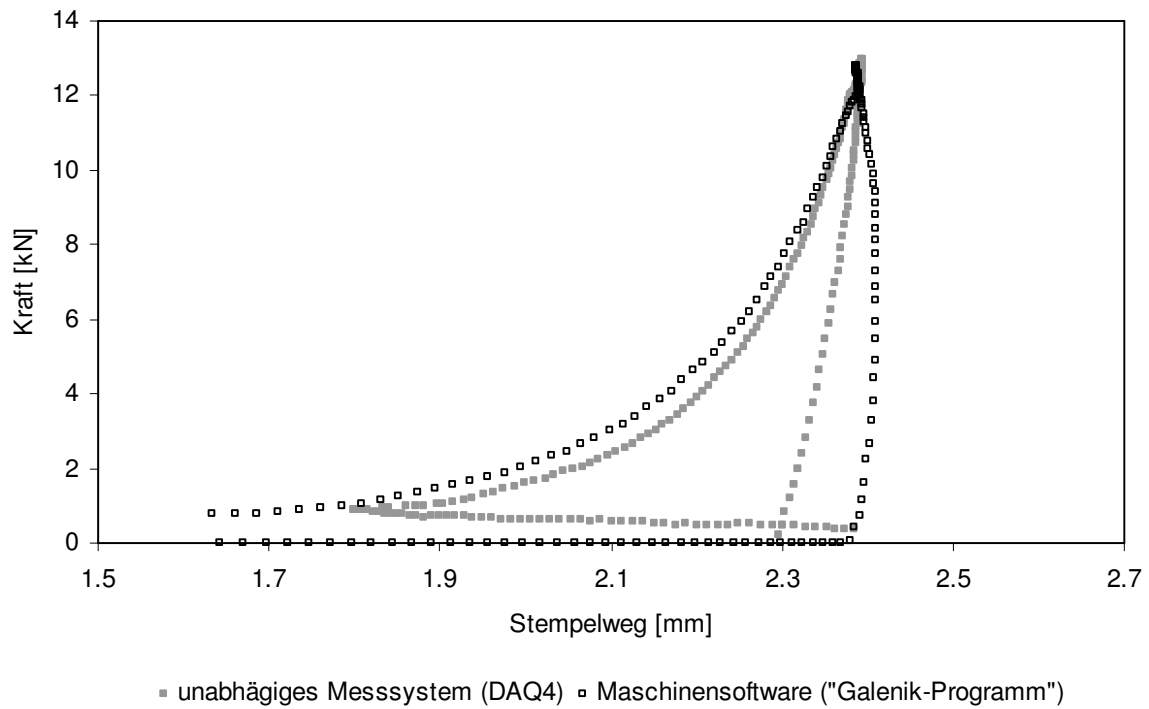
Bei den mittels Maschinensoftware („Galenik-Programm“) generierten Daten wurde der um den Federweg korrigierte Stempelweg verwendet. Bei dem unabhängigen Messsystem wurde der Oberstempelweg, der durch die beiden inkrementalen Wegsensoren gemessen wurde, korrigiert um die Stempelstauchung, eingesetzt. Aufgrund der Funktionsweise und der Anbringung der beiden Sensoren weist der tatsächlich gemessene Weg einen negativen Wert auf. Um die rein rechnerisch ermittelten Daten des „Galenik-Programms“ mit den gemessenen Ergebnissen des unabhängigen Messsystems vergleichen zu können, müssen die negativen Werte in positive Werte überführt werden. Dadurch sind die unterschiedlich verlaufenden Basislinien in den Abbildungen 4-49 bis 4-51 zu erklären.

Die erhaltenen Diagramme sind exemplarisch für Emcompress Premium (Abbildung 4-49) und Neosorb P60W (Abbildung 4-50 und 4-51) dargestellt.

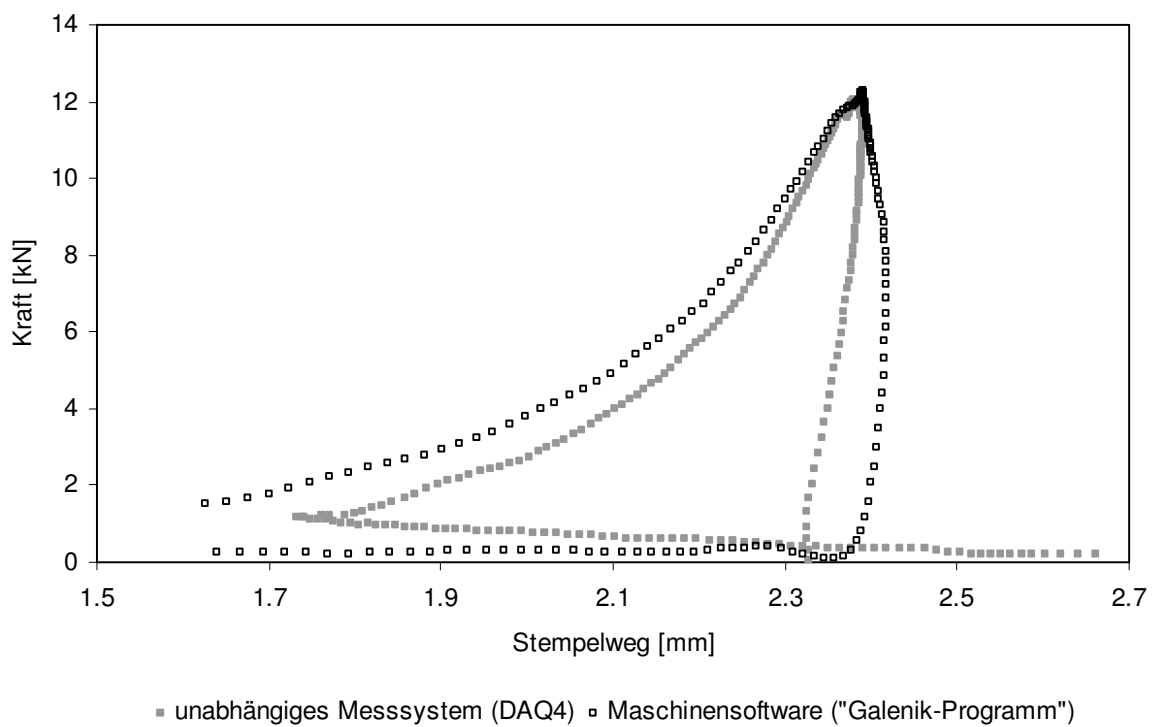
Bei der Betrachtung der Diagramme fällt auf, dass die beiden Messsysteme zu unterschiedlichen Ergebnissen führen.

Bei der Zunahme des Stempelweges, der mit einer Presskraftzunahme verbunden ist, liegen die erhaltenen Werte des unabhängigen Messsystems bis zum Erreichen des Presskraftmaximums unterhalb der Ergebnisse, die durch das „Galenik-Programm“ generiert werden. Lediglich im Presskraftmaximum resultieren bei beiden Messsystemen die identischen Werte, so dass die beiden Kurven in diesem Bereich deckungsgleich sind. Nach dem Scheitelpunkt kommt es zur größten Diskrepanz zwischen den beiden Systemen.

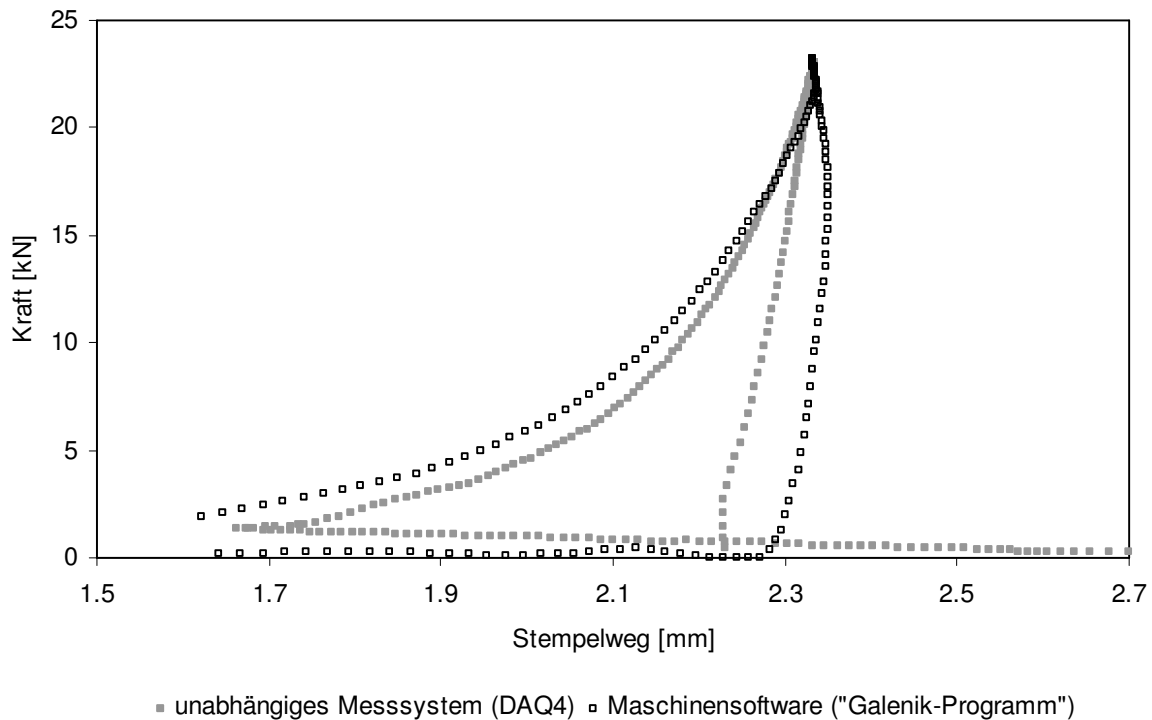
Bei der Nutzung des unabhängigen Data Aquisition Systems DAQ4 fällt bei Emcompress Premium das Presskraftmaximum mit dem maximalen Stempelweg zusammen. Nach dem Scheitelpunkt nehmen sowohl der Stempelweg als auch die Kraft ab. Im Gegensatz dazu nimmt bei dem „Galenik-Programm“ der Stempelweg nach dem Presskraftmaximum weiter zu, so dass die beiden Maxima deutlich voneinander abweichen.



**Abbildung 4-49:** Kraft-Weg-Diagramm von Emcompress Premium bei einer Rotorgeschwindigkeit von 60 UPM und einer Presskraft von 12 kN



**Abbildung 4-50:** Kraft-Weg-Diagramm von Neosorb P60W bei einer Rotorgeschwindigkeit von 60 UPM und einer Presskraft von 12 kN



**Abbildung 4-51:** Kraft-Weg-Diagramm von Neosorb P60W bei einer Rotorgeschwindigkeit von 60 UPM und einer Presskraft von 24 kN

Beim Verpressen von Neosorb P60W und der Datenerfassung mittels inkrementaler Wegsensoren wird der maximale Stempelweg kurz nach dem Presskraftmaximum erreicht (Abbildung 4-50) beziehungsweise die beiden Maxima fallen zusammen (Abbildung 4-51). Im weiteren Kurvenverlauf nehmen sowohl der Weg als auch die Presskraft ab. Bei dem Gebrauch der Maschinensoftware nimmt der Stempelweg nach dem Presskraftmaximum deutlich zu, so dass die beiden Maxima ungewöhnlich weit auseinander liegen.

Sowohl bei Emcompress Premium als auch bei Neosorb P60W liefert die echte Wegmessung über Wegtaster andere Ergebnisse als die rein rechnerisch ermittelten Resultate der Maschinensoftware („Galenik-Programm“).

#### 4.4.8 Zusammenfassung

Die Realisierung der Wegmessung an der Rundlauftablettenpresse 102i bedarf zahlreicher Vorarbeiten. Hierbei stellen die Anforderungen an das Messsystem bezüglich Bauform und -größe, Messgeschwindigkeit und Messweg die größten

Herausforderungen dar. Ein weiterer Punkt ist die Aufwicklung der Kabel um den rotierenden Matrizenstempel.

Die verwendeten inkrementalen Wegtaster (Sony Manufacturing Systems Corporation, Saitama, Japan) erfüllen alle an das Messsystem gestellten Anforderungen. Das Signalverhalten der inkrementalen Sensoren verläuft über den gesamten Messbereich linear. Die Kalibrierung der Wegtaster erfolgt von Herstellerseite. Bei Einhaltung der Montagehinweise kann auf eine Rekalibrierung im eingebauten Zustand verzichtet werden.

Da die Kippbewegung des Stempels beim Durchgang unter der Druckrolle eine große Fehlerquelle bei der Wegmessung darstellt, wurden am Ober- und Unterstempel je zwei Wegtaster, links und rechts vom Messstempel, montiert.

Als Materialien wurden Tablettierhilfsstoffe ausgewählt, die die drei Verformungsmechanismen (Sprödbbruch, plastische und viskoelastische Deformation) repräsentieren.

Da bei der 102i eine Stempel-auf-Stempelpressung zur Referenzpunktbestimmung nicht möglich ist, wurde zu dessen Ermittlung ein Metallplättchen verwendet. Die Messung des Referenzpunktes erfolgte dynamisch bei der Kompressionsgeschwindigkeit, die auch bei den späteren Versuchen verwendet wird. Die Bestimmung des Referenzwertes wurde während der Messreihe in regelmäßigen Abständen wiederholt.

Die Messdatenerfassung erfolgte mit dem unabhängigen Data Acquisition System DAQ4 (Hucke Software, Solingen) und mit der Maschinensoftware („Galenik-Programm“, FETTE Compacting, Schwarzenbek). Die mittels unabhängigen Messsystem DAQ4 erhaltenen Ergebnisse wurden um den Wert der elastischen Stempeldeformation korrigiert.

Die erhaltenen Heckel-Plots der untersuchten Substanzen stimmen mit den in der Literatur beschriebenen Verformungsmechanismen überein.

Emcompress Premium zeichnet sich durch spröde Verformung aus. Ein Einfluss der Tablettiergeschwindigkeit auf das Deformationsverhalten ist nicht festzustellen. Pearlit 200 SD zeichnet sich sowohl durch spröde als auch durch plastische Verformungsverhalten aus. Avicel PH 102 und Neosorb P60W zeichnen sich durch plastische Deformation aus. Da die plastische Verformung ein zeitabhängiger Vorgang ist, äußern sich unterschiedliche Tablettiergeschwindigkeiten

im Heckel-Plot. Starch 1500 zeichnet sich durch plastische Verformung mit hoher elastischer Rückdehnung aus.

Um das unabhängige Messsystem DAQ4 (Hucke Software, Solingen) mit der Maschinensoftware („Galenik-Programm“, FETTE Compacting, Schwarzenbek) vergleichen zu können, wurde die Presskraft gegen den Stempelweg aufgetragen. Die Maschinensoftware („Galenik-Programm“) ermöglicht die Aufnahme von Wegdaten, die zur Darstellung von Kraft-Weg-Diagrammen herangezogen werden können.

Derzeit liefert die echte Wegmessung mit inkrementalen Wegrastern andere Resultate als die rein rechnerisch ermittelten Ergebnisse des „Galenik-Programms“.

## 5 ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wurden drei voneinander unabhängige Themengebiete bearbeitet.

Ein Themenschwerpunkt war die externe Schmierung mittels Presskammerbeschichtung. Zunächst wurden zwei kommerziell erhältliche Presskammerbeschichtungsanlagen miteinander verglichen. In einem weiteren Schritt wurde der Einfluss der physikochemischen Eigenschaften von Magnesiumstearat auf die externe Schmierung untersucht. Des Weiteren wurde getestet, ob Natriumstearyl-fumarat zur externen Schmierung geeignet ist und welche Sprühraten notwendig sind, um eine zufriedenstellende Schmierwirkung zu erzielen. In einem letzten Schritt wurden die klassische, interne Schmierung und die externe Schmierung hinsichtlich ihrer Schmierwirkung miteinander verglichen.

Ein weiterer Aspekt dieser Arbeit war der Vergleich der beiden vertriebenen Fill-O-Matik Bautypen. Die Fill-O-Matik aus Aluminium und aus VA-Stahl, sowie der Einfluss verschiedener Radtypen und Dichtesegmente auf das Fließverhalten und die Verweildauer des Tablettiergutes in der Fill-O-Matik wurden getestet.

Der letzte Themenschwerpunkt war die Instrumentierung an der Rundlauf-tablettenpresse 102i. Neben der Suche nach geeigneten Wegastern, der Fixierung und Ableitung der Press- und Wegsignale, stellt der Vergleich des unabhängigen Mess- und Datenerfassungssystem Data Aquisition System DAQ4 (Hucke Software, Solingen) mit dem „Galenik-Programm“ (FETTE Compacting, Schwarzenbek) einen wesentlichen Aspekt dar.

Die in den Teilbereichen dieser Arbeit erhaltenen Ergebnisse sind nachfolgend zusammenfassend dargestellt.

### **Vergleich der beiden Presskammerbeschichtungsanlagen PKB I und PKB II**

Bei dem Vergleich der beiden Presskammerbeschichtungsanlagen PKB I und PKB II handelt es sich um externe Schmiersysteme, die kontinuierlich pulverförmiges Magnesiumstearat auf die mit dem Komprimat in Berührung kommenden Matrizen- und Stempeloberflächen sprühen.

Die Sprühmenge wird bei dem volumetrischen Betrieb der PKB I über die Drehzahl

der Transportschnecke reguliert. Da das externe, volumetrisch dosierende Schmiersystem über kein Rückkopplungssystem verfügt, wird dem Prozess keine konstante Menge an Schmiermittel zugeführt. Dies hat zur Konsequenz, dass einige Presslinge mit zu viel Magnesiumstearat geschmiert werden, während andere Tabletten zu wenig Schmiermittel erhalten.

Im Gegensatz dazu ist die PKB II sowohl für den volumetrischen und den gravimetrischen Betrieb konzipiert. Im volumetrischen Betrieb wird die Schmiermittelmenge über die regelbare Drehzahl des Motors konstant gehalten, während im gravimetrischen Modus die Menge über die Zeit mit Hilfe einer Waage überprüft wird. Bei Unter- oder Überschreitung der Austragungsmenge wird die Drehzahl der Transportschnecke automatisch angepasst.

Die Versuchsergebnisse belegen, dass der Einsatz der PKB II zur externen Schmierung durch die vorhandenen Steuerungs- und Überwachungsmechanismen eindeutige Vorteile gegenüber der PKB I aufweist. Die konstante Schmiermittelfuhr der PKB II äußert sich in deutlich geringeren Standardabweichungen bei der Ausstoßkraftmessung. Dementsprechend sind auch die Grenzen, in denen sich die Schmiermittelmengen der einzelnen Presslinge bewegen, deutlich enger als bei Nutzung der PKB I.

Gegenüber der klassischen, internen Schmierung ist eine Senkung der Schmiermittelkonzentrationen von über 90 % möglich, mit entsprechend positiven Auswirkungen auf die physikalischen Eigenschaften der Tabletten.

### **Vergleich der beiden Schmiermittel Magnesiumstearat und Natriumstearyl-fumarat zur externen und internen Schmierung**

Bei der externen Schmierung erfolgt die Einstellung der Sprührate mit Hilfe der Ausstoßkräfte. Da die Ausstoßkräfte von der Reibung zwischen Komprimat und Matrize abhängig sind und Schmiermittel diese Reibung reduzieren, besteht ein direkter Zusammenhang zwischen Sprührate und Ausstoßkraftniveau.

Hinsichtlich der erforderlichen Sprührate, Ausstoßkraft und Abnahme der Ausstoßkraft bei Erhöhung der Sprührate weisen die eingesetzten Hilfsstoffe deutliche Unterschiede auf.

Dennoch lässt sich festhalten, dass das amorphe Magnesiumstearat Pharma veg mit seinen unregelmäßig geformten, schollenartigen Bruchstücken bei der externen



Schmierung im Vergleich zu dem kristallinen, plättchenförmigen Mallinckrodt Stearat die besseren Ergebnisse liefert.

Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass Natriumstearyl fumarat für die externe Schmierung ebenfalls geeignet ist und das Pruv gegenüber den getesteten Stearaten bei der Nutzung der PKB sogar überlegen ist.

Mit der Verwendung von Druckluft für Atemgeräte, die nahezu keine Feuchtigkeit enthält, sollte bei den Versuchen gleiche Bedingungen gewährleistet sowie wetterbedingte Schwankungen der Luftfeuchtigkeit ausgeschlossen werden. Der Einsatz führte allerdings nicht zum gewünschten Erfolg, so dass hier weitere Maßnahmen erforderlich sind.

Die durch Atomabsorptionsspektroskopie bestimmte Magnesiumstearatkonzentration der Tabletten liegt bei allen Sprühraten deutlich unterhalb der Konzentrationen, die bei der klassischen, internen Schmierung benötigt wird. Die Verwendung der PKB führt, wie schon erwähnt, zu einer Senkung der Schmiermittelmenge von über 90 %. Die Senkung der Schmiermittelkonzentration in den Tabletten wirkt sich zudem sehr positiv auf die physikalischen Eigenschaften der Tabletten aus.

In einem letzten Schritt konnte gezeigt werden, dass Natriumstearyl fumarat bei der internen Schmierung den Magnesiumstearaten unterlegen ist, während es bei der externen Schmierung im Vergleich zu den Stearaten bessere Resultate liefert.

## **Fill-O-Matik Untersuchungen**

Eine optimale, gleichmäßige Befüllung der Matrizen ist Voraussetzung zur Produktion von Tabletten, die den Anforderungen des Europäischen Arzneibuches bezüglich Gleichförmigkeit der Masse beziehungsweise Gleichförmigkeit des Gehaltes entsprechen. Die Güte der Matrizenbefüllung hängt neben der Fließfähigkeit der Tablettiermischung und der Rotordrehzahl in entscheidendem Maße vom Füllschuhsystem, der sogenannten Fill-O-Matik, ab.

Es konnte nachgewiesen werden, dass bedingt durch die Bauweise der beiden Fill-O-Matik Bautypen sowie der standardmäßigen Drehrichtung des Zuteilrades gegen den Uhrzeigersinn die Verweildauer des Azofarbstoffes bei der punktuellen Auftragung auf der linken Seite am kürzesten ist. Die Zeit, die der Farbstoff im Füllschuh verbleibt, nimmt mit der Reihenfolge der äußeren, inneren und rechten

Auftragsposition weiter zu.

Des Weiteren wird bei allen durchgeführten Versuchen auch bei Versuchsende noch Azofarbstoff in den Tabletten nachgewiesen. Der Grund hierfür liegt in der Tatsache, dass das Dosierrad das aus der Matrize gedrückte, überschüssige Pulver abnimmt und dem Füllprozeß wieder zuführt.

Die Ergebnisse verdeutlichen, dass die Auswahl des Radtypes und des Dichtesegments sowie die Ermittlung der optimalen Rührflügelgeschwindigkeit einen entscheidenden Einfluss auf die Befüllungsgüte der Matrizen haben. Dementsprechend müssen die möglichen Varianten und Parameter für jede Tablettiermischung individuell ermittelt werden.

### **Wegmessung mit inkrementalen Wegtastern**

Die Instrumentierung der Rundlauftablettenpresse 102i mit inkrementalen Wegtastern zur Wegmessung ist im Einzeltablettenmodus möglich.

Aufgrund der Funktionsweise von Rundlauftablettenpressen, bei denen die Stempel in schienenartigen Bahnen und Führungsschienen auf- und abbewegt werden, spielt die Baugröße und -form der Wegtaster eine entscheidende Rolle. Die Sensoren müssen in den zum Messstempel benachbarten Stempelaufnahmen fixiert werden. Aus diesem Grund dürfen die Wegtaster inklusive der notwendigen Kabelaufwicklung die Länge der Stempel nicht überschreiten, um zu vermeiden, dass die Kabel in den Führungsschienen beschädigt werden.

Die Aufwicklung der Sensorkabel um den rotierenden Matrizentisch stellt eine weitere Herausforderung dar, die durch die Anbringung von Metallhalterungen gelöst wurde. So waren im Einzeltablettenmodus zwei aufeinanderfolgende Messungen möglich, ehe die Verlängerungskabel von den Metallhalterungen gewickelt werden mussten.

Ein nicht zu vernachlässigender Punkt ist die Ermittlung des Referenzwertes. Da bei der 102i eine Stempel-auf-Stempelpressung zur Referenzpunktbestimmung nicht möglich ist, wurde zu dessen Ermittlung ein Metallplättchen verwendet. Die Messung des Referenzpunktes erfolgte dynamisch bei der Kompressionsgeschwindigkeit, die auch bei den späteren Versuchen verwendet wird. Die Bestimmung des Referenzwertes muss während der Messreihe in regelmäßigen Abständen wiederholt werden.

Als Modellsubstanzen wurden Tablettierhilfsstoffe ausgewählt, die die drei Verformungsmechanismen (Sprödbbruch, plastische und viskoelastische Deformation) repräsentieren. Die erhaltenen Heckel-Plots der untersuchten Substanzen stimmen mit den in der Literatur beschriebenen Verformungsmechanismen überein.

Die in dieser Arbeit verwendete Methode ist allerdings nicht zum routinemäßigen Gebrauch bestimmt und geeignet.

Die Maschinensoftware („Galenik-Programm“) ermöglicht die Aufnahme von Wegdaten, die zur Darstellung von Kraft-Weg-Diagrammen herangezogen werden kann. Derzeit liefert die echte Wegmessung über Wegtaster andere Resultate als die rein rechnerisch ermittelten Ergebnisse des „Galenik-Programms“.

## 6 ANHANG

### 6.1 Externe Schmierung

**Tabelle 6-1:** Messdaten von Neosorb P60W bei Verwendung von Pruv als Schmiermittel zu Abbildung 4-16, Kapitel 4.2.2.4

Sprührate [g/h]	Ausstoßkraft Mittelwert [N]	Standardabweichung [N]
100	327,51	37,35
200	265,35	19,77
300	218,97	20,67
400	176,04	13,22
500	165,90	15,45
700	140,12	9,07

**Tabelle 6-2:** Messdaten von Neosorb P60W bei Verwendung von Magnesiumstearat Pharma veg als Schmiermittel zu Abbildung 4-16, Kapitel 4.2.2.4

Sprührate [g/h]	Ausstoßkraft Mittelwert [N]	Standardabweichung [N]
100	349,12	80,08
200	273,92	42,67
300	233,04	32,39
400	198,08	24,25
500	191,03	18,21
700	181,13	18,25

**Tabelle 6-3:** Messdaten von Neosorb P60W bei Verwendung von Mallinckrodt Stearat als Schmiermittel zu Abbildung 4-16, Kapitel 4.2.2.4

Sprührate [g/h]	Ausstoßkraft Mittelwert [N]	Standardabweichung [N]
100	394,13	51,14
200	326,06	27,37
300	289,45	21,41
400	245,51	23,80
500	211,99	21,47
700	174,63	8,51

**Tabelle 6-4:** Messdaten von Pearlitol 200 SD bei Verwendung von Pruv als Schmiermittel zu Abbildung 4-17, Kapitel 4.2.2.4

Sprührate [g/h]	Ausstoßkraft Mittelwert [N]	Standardabweichung [N]
100	618,71	110,91
200	450,31	61,08
300	424,22	24,46
400	373,21	33,94
500	362,17	27,55
600	356,26	27,53
700	315,99	17,88

**Tabelle 6-5:** Messdaten von Pearlitol 200 SD bei Verwendung von Magnesiumstearat Pharma veg als Schmiermittel zu Abbildung 4-17, Kapitel 4.2.2.4

Sprührate [g/h]	Ausstoßkraft Mittelwert [N]	Standardabweichung [N]
300	823,75	132,32
400	615,76	72,53
500	551,36	42,28
600	520,80	29,09
700	498,60	23,49
800	495,70	27,58
1000	468,18	21,58

**Tabelle 6-6:** Messdaten von Pearlitol 200 SD bei Verwendung von Mallinckrodt Stearat als Schmiermittel zu Abbildung 4-17, Kapitel 4.2.2.4

Sprührate [g/h]	Ausstoßkraft Mittelwert [N]	Standardabweichung [N]
300	694,81	45,82
400	627,23	32,72
500	602,52	35,74
600	543,01	41,61
700	528,06	36,21
800	498,14	35,99
1000	493,95	57,36

**Tabelle 6-7:** Messdaten von Tablettose 70 bei Verwendung von Pruv als Schmiermittel zu Abbildung 4-18, Kapitel 4.2.2.4

Sprührate [g/h]	Ausstoßkraft Mittelwert [N]	Standardabweichung [N]
100	540,18	28,74
200	502,83	19,30
300	492,73	15,43
400	479,82	16,08
500	469,47	17,85
600	470,19	19,00
700	452,90	16,80

**Tabelle 6-8:** Messdaten von Tablettose 70 bei Verwendung von Magnesiumstearat Pharma veg als Schmiermittel zu Abbildung 4-18, Kapitel 4.2.2.4

Sprührate [g/h]	Ausstoßkraft Mittelwert [N]	Standardabweichung [N]
100	559,66	31,26
200	501,65	15,95
300	481,14	16,47
400	463,67	12,77
500	458,51	13,11
600	461,66	13,82
700	452,33	11,68

**Tabelle 6-9:** Messdaten von Tablettose 70 bei Verwendung von Mallinckrodt Stearat als Schmiermittel zu Abbildung 4-18, Kapitel 4.2.2.4

Sprührate [g/h]	Ausstoßkraft Mittelwert [N]	Standardabweichung [N]
100	570,93	19,20
200	554,68	13,87
300	541,80	15,68
400	524,60	13,60
500	527,55	18,11
600	512,92	14,32
700	495,73	15,97

**Tabelle 6-10:** Messdaten von Emcompress Premium bei Verwendung von Pruv als Schmiermittel zu Abbildung 4-19, Kapitel 4.2.2.4

Sprührate [g/h]	Ausstoßkraft Mittelwert [N]	Standardabweichung [N]
200	431,84	15,61
300	417,40	16,48
400	427,10	20,36
500	422,25	12,34

**Tabelle 6-11:** Messdaten von Emcompress Premium bei Verwendung von Magnesiumstearat Pharma veg als Schmiermittel zu Abbildung 4-19 , Kapitel 4.2.2.4

Sprührate [g/h]	Ausstoßkraft Mittelwert [N]	Standardabweichung [N]
200	-	-
300	-	-
400	-	-
500	464,54	121,07

**Tabelle 6-12:** Messdaten von Emcompress Premium bei Verwendung von Mallinckrodt Stearat als Schmiermittel zu Abbildung 4-19, Kapitel 4.2.2.4

Sprührate [g/h]	Ausstoßkraft Mittelwert [N]	Standardabweichung [N]
200	504,14	9,58
300	514,88	14,06
400	512,41	13,11
500	506,19	9,59



## 6.2 Interne Schmierung

**Tabelle 6-13:** Messdaten von Neosorb P60W bei interner Schmierung bei dem Einsatz der getesteten Schmiermittel zu Abbildung 4-23, Kapitel 4.2.3.3

Schmiermittel [0,5 %]	Ausstoßkraft Mittelwert [N]	Standardabweichung [N]
Magnesiumstearat Pharma veg	165,01	9,89
Mallinckrodt Stearat	170,03	10,03
Pruv	254,40	10,46

**Tabelle 6-14:** Messdaten von Pearlitol 200 SD bei interner Schmierung bei dem Einsatz der getesteten Schmiermittel zu Abbildung 4-24, Kapitel 4.2.3.3

Schmiermittel [1,5 %]	Ausstoßkraft Mittelwert [N]	Standardabweichung [N]
Magnesiumstearat Pharma veg	375,68	9,87
Mallinckrodt Stearat	424,62	19,55
Pruv	351,67	10,67

**Tabelle 6-15:** Messdaten von Tablettose 70 bei interner Schmierung bei dem Einsatz der getesteten Schmiermittel zu Abbildung 4-25, Kapitel 4.2.3.3

Schmiermittel [1 %]	Ausstoßkraft Mittelwert [N]	Standardabweichung [N]
Magnesiumstearat Pharma veg	476,01	12,70
Mallinckrodt Stearat	470,38	16,54
Pruv	491,40	12,41

**Tabelle 6-16:** Messdaten von Emcompress Premium bei interner Schmierung bei dem Einsatz der getesteten Schmiermittel zu Abbildung 4-26, Kapitel 4.2.3.3

Schmiermittel [1,5 %]	Ausstoßkraft Mittelwert [N]	Standardabweichung [N]
Magnesiumstearat Pharma veg	492,57	15,15
Mallinckrodt Stearat	471,52	20,17
Pruv	474,79	22,19

### 6.3 Pyknometrisch ermittelte Partikeldichten

**Tabelle 6-17:** Partikeldichten der Modellsubstanzen durch Bestimmung mittels Heliumpyknometrie

Substanz	Zusatz an Magnesiumstearat <sup>*</sup>	Partikeldichte [ $\text{g} \cdot \text{cm}^{-3}$ ]
Emcompress Premium	1,50 %	$2,3185 \pm 0,0001$
Neosorb P60W	0,50 %	$1,4868 \pm 0,0001$
Pearlitol 200 SD	1,50 %	$1,4589 \pm 0,0007$
Starch 1500	0,25 %	$1,4962 \pm 0,0004$
Avicel PH 102	0,50 %	$1,5642 \pm 0,0010$

<sup>\*</sup> Magnesiumstearat Pharma veg (Bärlocher, Unterschleißheim)

## 7 LITERATURVERZEICHNIS

- Alderborn, G.; Nyström, C.:** Pharmaceutical Powder Compaction Technology, Marcel Dekker, New York, USA, **1996**
- Allen, L. V.:** Featured excipient: capsule and tablet diluents, International Journal of Pharmaceutical Compounding, 4 (4), 306-310 und 324-325, **2000**
- American Pharmaceutical Association:** Tableting Specification Manuel, 5. Auflage, American Pharmaceutical Association, Washington, USA, **2001**
- Andersen, I.:** Jetzt geht es richtig rund, Achema speziell, Pharma + Food, 21-23, **2006a**
- Andersen, I.:** Impulsgeber aus dem hohen Norden, Norddeutschland SPECIAL, Process, 32-33, **2006b**
- Andersen, I.:** Im Detail verbessert, bringt mehrfach Nutzen, Tablettenpressen mit verstellbarer Füllkurve, Anlagen, Apparate, Komponenten, cav, 38, **2007**
- Armstrong, N. A.; Haines-Nutt, R. F.:** Elastic recovery and surface area changes in compacted powder systems, Journal of Pharmacy and Pharmacology, 24, 135-136, **1972**
- Atomspektroskopische Analysenmethoden:** Instrumentelle Analytik, Lehrstuhl für Pharmazeutische Chemie, Universität Freiburg, Deutschland, **2007**
- Balluff:** Betriebsanleitung BML-S1A-Q/A\_\_\_-M\_\_\_-O\_-S184/KA\_\_\_, Balluff GmbH, Neuhausen a.d.F, Deutschland, **2007**
- Barra, J.; Somma, R.:** Influence of the physicochemical variability of magnesium stearate on its lubricant properties: possible solutions, Drug Development and Industrial Pharmacy, 22 (11), 1105-1120, **1996**
- Barreau, N.; Bernède, J. C.:** Low-temperature preparation of MoS<sub>2</sub> thin films on glass substrate with NaF additive, Thin Solid Films, 403-404, 505-509, **2002**
- Bauer, H. K.; Frömming, K.-H.; Führer, C.:** Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie, 7. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft GmbH Stuttgart, Stuttgart, Deutschland, **2002**
- Belda, P. M.; Mielck, J. B.:** The tableting machine as analytical instrument: qualification of the tableting machine and the instrumentation with respect to the determination of punch separation and validation of the calibration procedures, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 47 (3), 231-245, **1999a**
- Belda, P. M.; Mielck, J. B.:** The tableting machine as analytical instrument: consequences of uncertainties in punch forces and validation of calibration procedures, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 48 (2), 157-170, **1999b**

- Beyer, J.:** Nahinfrarotspektroskopische Untersuchungen an pharmazeutischen Hilfsstoffen und festen Arzneiformen, Dissertation, Universität Bonn, Deutschland, **2003**
- Billany, M. R.; Richards, J. H.:** Batch variation of magnesium stearate and its effect on the solution from solid dosage forms, Drug Development and Industrial Pharmacy, 8 (1), 497-511, **1982**
- Bolhuis, G. K.; Lerk, C.F; Zijlstra, H. T.; De Boer A. H.:** Film formation by magnesium stearate during mixing and its effect on tableting, Pharmaceutisch Weekblad, 110, 317-325, **1975**
- Bolhuis, G. K.; Lerk, C.F:** Film forming of tablet lubricants during mixing process of solids, Acta Pharmaceutical Technologica, 23, 13-20, **1977**
- Bolhuis, G. K.; Lerk, C.F; Broersma, P.:** Mixing action and evalution of tablet lubricants in direct compression, Drug Development and Industrial Pharmacy, 6, 15-33, **1980**
- Bolhuis, G. K.; Smallenbroec, A. J.; Lerk, C.F:** Interaction of tablet disintegrants and magnesium stearate during mixing: effect on tablet disintegration, Journal of Pharmaceutical Sciences, 70, 1328-1330, **1981**
- Bolhuis, G. K.:** Directly Compressible filler-binders, Manufacturing Chemist, 76, 29-32, **1988**
- Bolhuis, G. K.; Chowhan, Z. T.:** Material for Direkt Compression, Pharmaceutical Powder Compaction Technology, Marcel Dekker, New York, USA, 419-499, **1996**
- Bossert, J.; Stamm, A.:** Effekt of mixing on the lubrication of crystalline lactose by magnesium stearate, Drug Development and Industrial Pharmacy, 6, 573-589, **1980**
- Brake, E. F.:** Development of Methods for Measuring Pressures During Tablet Manufacture, Dissetation, Purdue University, West Lafayette, USA, **1951**
- Brunauer, S.; Emmett, P. H.; Teller, E.:** Adsorption of gases in multimolecular layers, Journal of the American Chemical Society, 60, 309-319, **1938**
- Burster Präzisionstechnik:** Hochpräziser Inkrementaler Wegtaster, Datenblatt Serie 8738, Burster Präzisionstechnik, Gernsbach, Deutschland, **a**
- Burster Präzisionstechnik:** Inkrementaler Wegtaster Typ 8738-DK8..., Datenblatt, Burster Präzisionstechnik, Gernsbach, Deutschland, **b**
- Celik, M.; Marshall, K.:** Use of a Compaction Simulator System in Tableting Research. 1. Introduction to and Initial Experiments with the System, Drug Development and Industrial Pharmacy, 15 (5), 759-800, **1989**
- Charlton B., Newton J. M.:** Theoretical estimation of punch velocities and displacements of single-punch and rotary tablet machines. Journal of Pharmacy and Pharmacology, 36, 645-651, **1984**
- Chowhan Z. T.; Chi L.-H.:** Drug-exciipient interactions resulting from powder mixing IV: Role of lubricants and their effect on in vitro dissolution, Journal of Pharmaceutical Sciences, 75, 542-545, **1986**

- Cooper, A. R.; Eaton, L. E.:** Compaction behavior of several ceramic powders, Journal of the American Ceramic Society, 45, 97-101, **1962**
- David, S. T.; Augsburger, L. L.:** Plastic Flow during Compression of Directly Compressible Fillers and its Effect on Tablet Strength, Journal of Pharmaceutical Sciences, 66, 155-159, **1977**
- De Boer, A. H.; Bolhuis, G. K.; Lerk C. F.:** Bonding characteristics by scanning electron microscopy of powders mixed with magnesium stearate, Powder Technology, 20, 75-82, **1978**
- Debord, B.; Lefebvre, C.; Guyot-Herman, A. M.:** Study of different crystalline forms of mannitol: comparative behaviour under compression, Drug Development and Industrial Pharmacy, 13, 1533-1546, **1987**
- Deer, J. J.; Ridgway, K.; Rosser, P. H.; Shotton, E.:** A modified pressure wheel for the instrumentation of rotary tableting machines, Journal of Pharmacy and Pharmacology, 20, 182, **1968**
- Drescher, W.:** Untersuchungen zur Optimierung und Validierung der Magnesiumstearat-Herstellung durch direkte Umsetzung mit dem Ziel einer technologisch standardisierten Produktqualität, Dissertation, Universität Freiburg, Deutschland, **1988**
- Dressler, J. A.; Wagner, K.G.; Wahl, M. A.; Schmidt, P. C.:** Comparison of incremental und inductive displacement transducers on an eccentric tablet press, Pharmazeutische Industrie, 63 (8), D886-893, **2001**
- Dressler, J. A.:** Vergleichende Untersuchungen pharmazeutischer Hilfsstoffe unter Einsatz eines inkrementalen Weggebers zur präzisen Wegmessung an einer Exzenter-Tablettenpresse, Dissertation, Universität Tübingen, Deutschland, **2002**
- Duberg, M.; Nyström, C.:** Studies on direct compression of tablets. XVII. Porosity-pressure curves for the characterization of volume reduction mechanisms in powder compression. Powder Technology, 46 (1), 67-75, **1986**
- Eilbracht, M.:** Instrumentierung von Rundlauftablettenpressen: Untersuchung zur Relevanz für Entwicklungs- und Produktionsprozesse, Dissertation, Universität Bonn, Deutschland, **2001**
- Ertel, K. D.; Carstensen, J.T.:** An examination of the physical properties of pure magnesium stearate, International Journal of Pharmaceutics, 42, 171-180, **1988a**
- Ertel, K. D.; Carstensen, J.T.:** Chemical, physical and lubricant properties of magnesium stearate, Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, 625-629, **1988b**
- Fassel, V. A.; Kniseley, R. N.:** Inductively Coupled Plasma-Optical Emissions Spectroscopy, Analytical Chemistry, 46, 1111 A, **1974**
- Fell, J. T., Newton, J. M.:** Determination of tablet strength by diametrical compression test, Journal of Pharmaceutical Sciences, 59, 688-691, **1970**
- FETTE Compacting:** Technische Dokumentation, Betriebsanleitung 102i, Band 1, FETTE Compacting, Schwarzenbek, Deutschland, **a**

- FETTE Compacting:** Technische Dokumentation, Betriebsanleitung 102i, Band 2, FETTE Compacting, Schwarzenbek, Deutschland, **b**
- FETTE Compacting:** Informationsbroschüren Tablettenpressen, Tablettenpresse 3200i, Download Prospekt, FETTE Compacting, Schwarzenbek, Deutschland, **c**
- FETTE Compacting:** Informationsbroschüren Peripherie, Presskammer-Beschichtungssysteme, Download Prospekt, FETTE Compacting, Schwarzenbek, Deutschland, **d**
- Fiedler, H. P.:** Lexikon der Hilffstoffe für pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete, Editio-Cantor-Verlag, Aulendorf, Band 2, 5. Auflage, **2002**
- Fix, I.:** Anwendung der quantitativen Röntgendiffraktometrie (QXRD) in der pharmazeutischen Analytik, Dissertation, Universität Bonn, Deutschland, **2004**
- Francke, J.-N.:** Untersuchung mechanischer Eigenschaften von Tabletten: Vergleich wissens- und computerbasierter Prognosemodelle, Dissertation, Universität Bonn, Deutschland, **2008**
- Frattini, C.; Simioni, L.:** Should magnesium stearate be assessed in the formulation of solid dosage forms by weight or by surface area?, Drug Development and Industrial Pharmacy, 10 (7), 1117-1130, **1984**
- Freeman, T.:** Quantifying experience in powder processing, Pharmaceutical Technology Europe, 21 (3), 16-21, **2009**
- Führer, C.:** Über den Druckverlauf bei der Tablettierung in Exzenterpressen, Deutsche Apotheker Zeitung, 102, 827-842, **1962**
- Führer, C.:** Über den Druckverlauf bei der Tablettierung. 2. Mitteilung: Untersuchung über die Verdichtungscharakteristik an Rundlauftablettenpressen, Pharmazeutische Industrie, 25, 733-735, **1963**
- Führer, C.; Hanssen, D.; Schäfer, B.:** Messung und Interpretation von Rest- und Ausstoßkräften bei der Tablettierung, Pharmazeutische Industrie, 32, 17-21, **1970**
- Gabaude, C.; Gulliot, M.; Gautier, J.-C.; Saudemon, P.; Chulia, D.:** Effect of true density, compacted mass, compression speed, and punch deformation on the mean yield pressure, Journal of Pharmaceutical Sciences, 7, 725-730, **1999**
- Ganderton, D.:** The effect of distribution of magnesium stearate on the penetration of a tablet by water, Journal of Pharmacy and Pharmacology, 21, 9-18, **1969**
- Geryser, L.:** Mannitol used in the preparation of tablets, Ceskoslovenska Farmacie, 19 (2), 74-77, **1970**
- Grosvenor, M. P.; Staniforth, J.:** Initial Experiences with Electrostatically Charged Magnesium Stearate for Lubrication during Tableting, APV-Kurs 483, Hannover, 25./27. Oktober **1989**
- Gruber, P.; Gläsel, V. I.; Klingelhöller, W.; Liske, T.:** Presskammerbeschichtung, ein Beitrag zur Optimierung der Tablettenherstellung, Pharmazeutische Industrie, 50, 839-845, **1988**
- Gullatz, A.:** Darstellung und Auswertung von Ausstoßkräften an Tablettenpressen, Dissertation, Universität Bonn, Deutschland, **1996**

- Hanssen, D.; Führer, C.; Schäfer, B.:** Beurteilung von Magnesiumstearat als Tablettengleitmittel durch elektronische Druckmessung, Pharmazeutische Industrie, 32, 97-101, **1970**
- Heckel, R. W.:** Density pressure relationships in powder compaction, Transactions of the Metallurgical Society of Aime, 221 (4), 671-675, **1961a**
- Heckel, R. W.:** An analysis of powder compaction phenomena, Transactions of the Metallurgical Society of Aime, 221 (5), 1001-1008, **1961b**
- Higuchi T., Arnold R. D., Tucker S. J., Busse L. W.:** The physics of tablet compression. I. A preliminary report, Journal of the American Pharmacists Association, 41, 93-96, **1952**
- Higuchi T., Roa, A. N.; Busse L. W.; Swintosky, J. V:** The physics of tablet compression. II. The influence of degree of compression on properties of tablets, Journal of the American Pharmacists Association, 42 (4), 194-200, **1953**
- Hinsch, J.; Mielck, J. B.:** Einrichtung zur hochauflösenden, fortlaufenden Messung des Matrizen-Wanddruckes bei der Tablettierung, Pharmazeutische Industrie, 40, 971-973 **1978**
- Hinzpeter, J.; Zeuschner, U.; Pierags, H.-J.; Lüneburg, P.; Wittenberg, E.; Arndt, U.:** Verfahren und Vorrichtung zum aufbringen von pulverförmigem Schmier- oder Trennmittel auf die Presswerkzeuge in Tablettiermaschinen, Europäische Patentanmeldung, EP0676280A1, Wilhelm Fette GmbH, Schwarzenbek, Deutschland, **1995**
- Hölzer, A. W.; Sjögren, J.:** The influence of tablet thickness on measurements of friction during tableting, Acta Pharmaceutica Suecica, 15, 59-66, **1978**
- Hölzer, A. W.; Sjögren, J.:** Evaluation of sodium stearyl fumarate as a tablet lubricant, International Journal of Pharmaceutics, 2, 145-153, **1979a**
- Hölzer, A. W.; Sjögren, J.:** Instrumentation and calibration of a single-punch press for measuring the radial force during tableting, International Journal of Pharmaceutics, 3, 221-230, **1979b**
- Hölzer, A. W.; Sjögren, J.:** Friction coefficients of tablet masses, International Journal of Pharmaceutics, 7, 269-277, **1981**
- Hölzer, A. W.:** Batch to batch variation of commercial magnesium stearates: Chemical, physikal and lubricant properties, Labo-Pharma, problèmes et techniques, 32, 28-36, **1984**
- Hüttenrauch, R., Keiner I.:** Influence of pressure on the classification degree of cellulose powders, Pharmazie, 490, **1976**
- Humbert-Droz, P.; Mordier, D.; Doelker, E.:** Méthode rapide de détermination du comportement à la compression pour des études de préformulation, Pharmaceutica Acta Helvetica, 57, 136-143, **1982**
- Jahn, T.:** Untersuchungen zur Prozessoptimierung und Einsatzmöglichkeit neuer Baugruppenbestandteile einer Rundlauftablettenpresse (Fette P1200), Dissertation, Universität Bonn, Deutschland, **2005**

- Johansson, M. E.:** Influence of the granulation technique and starting materials properties on the lubricating effect of granular magnesium stearate, *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 37, 681-685, **1985**
- Johansson, M. E.:** The effect of scaling-up of the mixing process on the lubricating effect of powdered and granular magnesium stearate, *Acta Pharmaceutica Technologica*, 32, 39-42, **1986**
- JRS Pharma:** Technical Newsletter, JRS Pharma GmbH, Rosenberg, Deutschland, **2005**
- Kawakita, K.; Lüdde, K. H.:** Some considerations on powder compression equations, *Powder Technology*, 4, 61-68, **1971**
- Kibbe, A. H.:** Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3<sup>rd</sup> Edition, American Pharmaceutical Association, Pharmaceutical Press, London, United Kingdom, **2000**
- Kim, H.; Venkatesh, G.; Fassihi, R.** Compactibility characterization of granular pectin for tableting operation using a compaction simulator, *International Journal of Pharmaceutics*, 161, 149-159, **1998**
- Knoechel, E. L.; Sperry, C. C.; Ross, H. E.; Lintner, C. J. :** Instrumented rotary tablet machines I. Design construction and performance as pharmaceutical research and development tools, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 56 (1), 109 – 115, 1967a
- Knoechel, E. L.; Sperry, C. C.; Ross, H. E.; Lintner, C. J.:** Instrumented rotary tablet machine II. Evaluation and typical applications in pharmaceutical research development, and production studies, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 56 (1), 116-130, 1967b
- Koglin, J.:** Untersuchungen zur pharmazeutisch-technologischen Qualität von Magnesiumstearaten, Dissertation, Universität Marburg, Deutschland, **1992**
- Komarek, K. R.:** Selecting binders and lubricants for agglomeration processes, *Chemical Engineering*, 74, 154-155, **1967**
- Kommentar zum Europäischen Arzneibuch 4.07:** Monographie Magnesiumstearat, 20. Lieferung, **2005**
- Kommentar zum Europäischen Arzneibuch 5.0:** Monographie Natriumstearyl-fumarat, 22. Lieferung, **2005**
- Kommentar zum Europäischen Arzneibuch 5.1:** Bestimmung der spezifischen Oberfläche durch Gasadsorption, 25. Lieferung, **2006**
- Kraas, U.:** Praktische Minitablettierung, Aspekte der Entwicklung und Untersuchung einer Minitabletten-Formulierung für einen adhäsiven Wirkstoff, Dissertation, Universität Hamburg, Deutschland, **2005**
- Krumme, M.; Schwabe, L.; Frömming, K.-H.:** Development of computerised fort he characterisation of the tableting properties with eccentric machines: extended Heckel analysis, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 49, 275-286, **2000**
- K-Tron:** Technisches Handbuch, Technische Anleitung K10S-SU, K-Tron, Niederlenz, Schweiz



- Kuentz, M.; Leuenberger, H.:** Pressure susceptibility of polymer tablets as a critical property: A modified Heckel equation, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 88 (2), 174-179, **1999**
- Lachman, L.; Lieberman, H. A.; Kanig, J. L.:** In Theory and Practice of Industrial Pharmacy, Lea and Febiger, 2<sup>nd</sup> Edition, New York, USA, **1970**
- Laich, T.; Kissel, T.:** Experimentelle Charakterisierung der Presskammerbeschichtung auf Rundlauftablettenpressen, *Pharmazeutische Industrie*, 59, 265-272, **1997**
- Laich, T.; Kissel, T.:** Untersuchung schmiermittelabhängiger Kenngrößen an einer Exzenterpresse ausgerüstet mit einem externen Schmiersystem, *Pharmazeutische Industrie*, 60, 547-554, **1998a**
- Laich, T.; Kissel, T.:** Automatische Anpassung der Schmiermittelmenge durch Regelung eines externen Schmiersystems, 60, 896-904, **1998b**
- Lammens, R. F.:** The evaluation of force-displacement measurements during one-side powder compaction in cylindrical dies, Dissertation, Universität Leiden, Niederlanden, **1980**
- Lammens, R. F.:** Tablettenpressen und ihre Einsatzgebiete, Teil 2: Rundlauf-tablettenpressen, APV-Basics Tablettieren, Bonn, 04./05. Oktober **2006**
- Lerk, C. F.; Schoonen, A. J. M.; Fell, J. T.:** Contact angles and wetting of pharmaceutical powders, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 65, 843-847, **1976**
- Lerk, C. F.; Bolhuis, G. K.; Smedema, S. S.:** Interaction of lubricants and colloidal silica during mixing with excipients: its effect on tableting, *Pharmaceutica Acta Helvetica*, 52, 33-38, **1977a**
- Lerk, C. F.; Bolhuis, G. K.; Smedema, S. S.:** Interaction of lubricants and colloidal silica during mixing with excipients: its effect on wettability and dissolution velocity, *Pharmaceutica Acta Helvetica*, 52, 39-45, **1977b**
- Lerk, C. F.; Bolhuis, G. K.; Smallenbroek, A. J.; Zuurman, K.:** Interaction of tablet disintegrants and magnesium stearate during mixing: effect on dissolution rate, *Pharmaceutica Acta Helvetica*, 57, 282-286, **1982**
- Leuenberger, H.; Hiestand, E. N.; Sucker, H.:** Ein Beitrag zur Theorie der Pulverkompression, *Chemie Ingenieur Technik*, 53 (1), 42-44, **1981**
- Leuenberger, H.; Rohera, B. D.:** Pressgleichungen für binäre Pulvermischungen, *Pharmaceutica Acta Helvetica*, 60, 279-286, **1985**
- Levin, M.:** Tablet Press Instrumentation, *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, Marcel Dekker, New York, USA, **2002**
- Liebermann, H. A.; Lachmann, L.; Schwartz, J. B.:** Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Volume 1, 2<sup>nd</sup> Edition, Marcel Dekker, New York, USA, **1989**
- Lindberg, N. O.:** Evaluation of some tablet lubricants, *Acta Pharmaceutica Suecica*, 9, 207-214, **1972**
- Lowenthal, W.:** Disintegration of tablets, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 61 (11), 1695-1711, **1972**

- Mackenzie, R. C.:** Nomenclature in Thermal Analysis, Part IV, *Thermochimica Acta*, 1-6, 28 (1), **1979**
- Malamataris, S.; Pilpel, N.:** Tensile strength and compression of coated pharmaceutical powders: tablets, *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 35 (1), 1-6, **1983**
- Marshall, K.:** Instrumentation of tablet and capsule filling machines; *Pharmaceutical Technology*, 7, 68-82, **1983**
- Marwaha, S. B.; Rubinstein, M. H.:** Structure-lubricity evaluation of magnesium stearate, *International Journal of Pharmaceutics*, 43, 249-255, **1988**
- Mechtersheim, B.; Sucker, H.:** Effects on punch face geometry and different magnesium stearat/talc combinations on tableting, *Pharmaceutical Technology*, 10 (2), 38-50, **1986**
- Meggle:** Produktinformation, Molkerei Meggle GmbH & Co. KG, Wasserburg, Deutschland, **2000**
- Miller, T. A.; York, P.:** Physical and chemical characteristics of some high purity magnesium stearate and palmitate powders, *International Journal of Pharmaceutics*, 23, 55-67, **1985**
- Miller, T. A.; York, P.:** Pharmaceutical tablet lubrication, *International Journal of Pharmaceutics*, 41, 1-19, **1988**
- Mittwollen, J.-P.:** Verdichtungsverhalten, Festigkeit und Struktur von planen Minitabletten, Dissertation, Universität Hamburg, **2002**
- Müller, B. W.:** Wie polar sind Metallseifen?, *Seifen-Öle-Fette-Wachse*, 102, 493-495, **1976**
- Müller, B. W.:** Die Pseudopolymorphie von Magnesiumsalzen höherer Fettsäuren, *Arch. Pharm.*, 310, 693-704, **1977a**
- Müller, B. W.:** Tribologische Gesetzmäßigkeiten und Erkenntnisse in der Tabletten-technologie, 3. Mitteilung: Untersuchungen an reinen Magnesium- und Calciumstearaten, *Pharmazeutische Industrie*, 39, 161-165, **1977b**
- Müller, B. W.; Steffens, K.-J.; List, P. H.:** Tribologische Gesetzmäßigkeiten und Erkenntnisse in der Tablettentechnologie, 5 Mitteilung: Zur Methode der Bestimmung der tribologischen Eigenschaften von Feststoffschmiermitteln bei der Tablettierung, 44, 636-640, **1982a**
- Müller, B. W.; Steffens, K.-J.; List, P. H.:** Tribologische Gesetzmäßigkeiten und Erkenntnisse in der Tablettentechnologie, 6 Mitteilung: Einflüsse physikalischer Eigenschaften chemisch reiner Magnesiumstearate auf die Schmier-eigenschaften bei der Tablettierung, *Pharmazeutische Industrie*, 44, 729-734, **1982b**
- Nelson, E.; Nacqui, S. M.; Busse, L. W.; Higuchi, T.:** The physics of tablet compression IV. Relationship of ejection, and upper and lower punch forces during compressional process: application of measurements to comparison of tablet lubricant, *Journal of the American Pharmaceutical Association*, 43, 596-605, **1954**

- Neuhaus, T.:** Wegmessung auf Tablettenpressen, APV-Basics Tablettieren, Bonn, 04./05. Oktober **2006**
- Neuhaus, T.:** Investigation and Optimisation of the Presster - A linear Compaction Simulator for Rotary Tablet Presses, Dissertation, Universität Bonn, Deutschland, **2007**
- Oates, R.J.; Mitchell, A. G.:** Calculation of Punch Displacement and Work of Compaction on a Rotary Tablet Press, Journal of Pharmacy and Pharmacology, 41, 517-523, **1989**
- Oates, R.J.; Mitchell, A. G.:** Comparison of Calculated and Experimental Determined Punch Displacement on a Rotary Tablet Press using Both Manesty and IPT Punches, Journal of Pharmacy and Pharmacology, 42, 388-396, **1990**
- Parmentier, W.:** Warum deckeln Tabletten?, Pharmazeutische Industrie, 42, 752-756, **1980**
- Paronen, P.; Juslin, M.:** Compressional characteristics of four starches, Journal of Pharmacy and Pharmacology, 35, 625-635, **1986**
- Paronen, P.:** Heckel Polts as indicators of elastic properties of pharmaceuticals, Drug Development and Industrial Pharmacy, 12, 1903-1912, **1986**
- Peters, D.:** Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Marcel Dekker, Inc., New York, USA, 339-466, **1980**
- Pfizer Information Sheet No. 2013:** Pruv<sup>®</sup> for tablet lubrication, Pfizer Chemical Division, New York, USA, **1967**
- Rees, J. E.; Rue, P. J.:** Time dependent deformation of some direkt compression excipients, Journal of Pharmacy and Pharmacology, 30, 601-607, **1978**
- Ridgway, K.; Deer, J.J.; Finlay, P.L.; Lazarou, C.:** Automatic weight-control in a rotary tableting machine, Journal of Pharmacy and Pharmacology, 24 (3), 203-210, **1972**
- Reiff, Peter:** Vergleich externer Schmiersysteme bei der Tablettierung auf Rundläuferpressen, Diplomarbeit, Fachhochschule Albstadt-Sigmaringen, Deutschland, **2003**
- Rippie, E. G.; Danielson, D. W.:** Viscoelastic stress behavior of pharmaceutical tablets: Analysis during unloading and postcompression periods, Journal of Pharmaceutical Sciences, 70, 476-482, **1981**
- Ritschel, W. A.; Bauer-Brandl, A.:** Die Tablette - Handbuch der Entwicklung, Herstellung und Qualitätssicherung, 2<sup>nd</sup> Edition, Editio Cantor Verlag, Aulendorf, Germany, **2002**
- Roquette:** Produktinformation, Roquette Frères GmbH, Lestrem, Frankreich
- Schüssele, A.; Bauer-Brandl, A.:** Note on the measurement of flowability according to the European Pharmacopoeia, International Journal of Pharmaceutics, 257, 391-304, **2003**
- Saleh, S.I.; Aboutaleb, A.; Kassem, A. A.; Stamm, A.:** Evaluation of some water soluble lubricants for direct compression, Labo-Pharma, problèmes et techniques, 32, 354, 588-591, **1984**

- Schierstedt, W.; Müller, F.:** Rückdehnung und Relaxation während der Tablettierung mit Exzentermaschinen, *Pharmazeutische Industrie*, 44 (9), 932-937, **1982**
- Schlack, H.:** Kompressibilität und Kompaktibilität von Hilfsstoffen bei der Tablettierung, Diskriminanzanalytische Bewertung verschiedener Deformationsparameter, Dissertation, Universität Freiburg, Deutschland, **2001**
- Schmidt, P. C.; Tenter, U.:** Displacement Measurements of Rotary Presses, *Pharmazeutische Industrie*, 47 (4), 426-430, **1985**
- Schmidt, P. C., Tenter, U.; Hocke, J.:** Presskraft- und Weg-Zeit-Charakteristik von Rundlauftablettenpressen, 1. Mitteilung: Instrumentierung von Einzelstempeln zur Presskraftmessung, *Pharmazeutische Industrie*, 48, 1546-1553, **1986**
- Schmidt, P. C., Tenter, U.:** Presskraft- und Weg-Zeit-Charakteristik von Rundlauftablettenpressen, 2. Mitteilung: Vergleich der Maschinen Fette P2, Fette P1000, Kilian LX 28 und Korsch PH343, *Pharmazeutische Industrie*, 49 (6), 637-642, **1987**
- Schmidt, P. C.:** Instrumentierungsmöglichkeiten an Rundlauftablettenpressen, *Chemie Ingenieur Technik*, 61 (2), 115-123, **1989**
- Schrank-Junghäni, H.; Bier, H. P.; Sucker, H.:** The measurement of die wall forces to determine the minimum concentration of lubricant needed for tablet formulations, *Acta Pharmaceutica Technologica*, 30, 224-234, **1984**
- Shah, A. C.; Mlodozieniec, A. R.:** Mechanism of surface lubrication: influence of duration of lubricant-exipient mixing on processing characteristics of powders and properties of compressed tablets, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 66, 1377-1381, **1977**
- Shotton, E.; Deer, J. J.; Ganderton, D.:** The Instrumentation of a Rotary Tablet Machine, *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 1963, 5, 106-114, **1963**
- Siegel, S.; Hanus, E.; Carr, J.:** Polytetrafluorethylene types tabled punches, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 52 (6), 604, **1963**
- Sixsmith, D.:** The properties of tablets containing microcrystalline cellulose, *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 29, 82-85, **1977**
- Skoog, D. A.; Leary, J. J.:** Instrumentelle Analytik: Grundlagen-Geräte-Anwendungen, Springer Verlag Berlin Heidelberg, **1996**
- Sonnergaard, J. M.:** A critical evaluation of the Heckel equation, *International Journal of Pharmaceutics*, 193, 63-71, **1999**
- Sonnergaard, J. M.:** Impact of particle density and initial volume on mathematical compression models, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 11, 307-315, **2000**
- Sony Manufacturing Systems Corporation:** Digital Gauge Catalog, Manufacturing Systems Corporation, Japan
- Sony Manufacturing Systems Corporation:** Bedienungsanleitung DK812R5, Sony Manufacturing Systems Corporation, Saitama, Japan, **2005**

- Staniforth, J. N.; Cryer, S.; Ahmed, H. A.; Davies, S. P.:** Aspects on pharmaceutical Tribology, Drug Development and Industrial Pharmacy, 15, Issue 14-16, 2265-2294, **1989**
- Steffens, K.-J.:** Die physiologischen Eigenschaften von Magnesiumstearat und ihr Einfluss auf das tribologische Verhalten bei der Tablettierung, Dissertation, Universität Marburg, Deutschland, **1978**
- Steffens, K.-J.; Müller, B. W.; List, P. H.:** Tribologische Gesetzmäßigkeiten und Erkenntnisse in der Tablettentechnologie, 7 Mitteilung: Untersuchungen an Magnesiumstearat-Handelspräparaten, Pharmazeutische Industrie, 44 (8), 826-830, **1982**
- Steffens, K.-J.:** Technologische und statistische Grundlagen für die Kontrolle und Steuerung einer automatischen Tablettierung, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft GmbH, Stuttgart, **1990**
- Steffens, K.-J.; Koglin, J.:** The magnesium stearate problem, Manufacturing Chemist, 64, 17-19, **1993**
- Steffens, K.-J.:** Rohstoffe für das neue Jahrtausend. Pharmazeutische Rohstoffe im internationalen Wirtschaftsraum, APV Stuttgart, **2001**
- Steth, B. B.; Bandelin, F.J.; Shangraw, R. F.:** Compressed tablets. In Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets. Liebermann, Lachmann; Marcel Dekker, New York, USA, **1980**
- Strickland, W. A.; Nelson, E.; Busse, L.W.; Higuchi, T.:** The physics of tablet compression IX, Fundamental aspects of tablet lubrication, Journal of the American Chemical Society, 45, 51-55, **1956**
- Strickland, W.A.:** A new look at tablet lubricants, Drug & Cosmetic Industry, 85, 318, **1959**
- Strickland, W. A.; Higuchi, T.; Busse, L.W.:** The physics of tablet compression X Mechanism of action and evaluation of tablet lubricants, Journal of the American Chemical Society, 49, 35-40, **1960**
- Troy, D.:** The Science and Practice of Pharmacy, 21<sup>th</sup> Edition, Lippincott, Williams & Wilkins, Baltimore, USA, **2005**
- Tsardaka, K. D.; Rees, J. E.:** Plastic deformation and retarded elastic deformation of particulate solids using creep excipients, Journal of Pharmacy and Pharmacology, 41, 28, **1989**
- Van Veen, B.; Maarschalk, K. V. V.; Bolhuis, G. K.; Gons, M.; Zuurman, K.; Frijlink, H. K.:** Tensile strength of tablets containing two materials with a different compaction behaviour, International Journal of Pharmaceutics, 203 (1-2), 71-79, **1989**
- Varian:** Analytical Methods, Varian Techtron Pty Limited, Mulgrave Victoria, Australia, 37, **1989**
- Vollmer, R.:** Calciumhydrogenphosphat - Ein alter Hilfsstoff neu entdeckt, Funktionalität und Qualität von Hilfsstoffen für feste Arzneiformen - Kundenwunsch und Lieferantenschwierigkeiten, APV-Kurs Nr. 351, Darmstadt, 23./24. November **1998**

- Von Moos, M.:** Modifizierte Cellulosen als multifunktionelle Hilfsstoffe in schnell zerfallenden Tabletten, Masterarbeit, Universität Basel, Schweiz, **2007**
- Walter J. T.; Augsburger L. A.:** computerized force-displacement instrumentation system for a rotary press, Pharmazeutische Technologie, 10 (2), 26-27, 30-31 und 34, **1986**
- Wang, H. D.; Skeldon, P.; Thompson, G. E.; Wood, G. C.:** Synthesis and characterization of molybdenum disulfide films formed from ammonium tetrathiomolybdate, Journal of Material Science, 32, 497, **1997**
- Wang, H. D.; Xu, B. S.; Liu, J. J.; Zhuang, D. M.:** Characterization and anti-friction on the solid lubrication MoS<sub>2</sub> film prepared by chemical reaction technique, Sciences and Technology of Advanced Materials, 6, 535-539, **2005**
- Weise, G.; Mattern, N.; Herman, H.; Teresiak, A.; Bächer, I.; Brückner, W.; Bauer, H.D.; Vinzelberg, H.; Reiss, G.; Kreissig, U.; Mäder, M.; Markschläger, P.:** Preparation, structure and properties of MoS<sub>x</sub> films; Thin Solid Films, 298, 98-106, **1997**
- Wiederkehr von Vincenz, C.:** Instrumentierung und Einsatz einer Rundlauf-Tablettenpresse zur Beurteilung des Pressverhaltens von pharmazeutischen Pressmaterialien, Dissertation, Universität Zürich, Schweiz, **1979**
- Wiegel, S.:** Systematik der Entwicklung direktverpresster Tabletten, Dissertation, Universität Heidelberg, Deutschland, **1996**
- York, P.:** Consideration of experimental variables in the analysis of powder compaction behaviour, Journal of Pharmacy and Pharmacology, 31, 244-246, **1979**
- Zanorwick, P.:** Lubrification in solid dosage form design and manufacture, Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Volume 9, Marcel Dekker, New York, USA, **1994**
- Zhu, X. D.; Lauwerens, P.; Cosemans, P.; Stappen, M. V.; Celis, J. P.; Stals, L. M.; He, J. W.:** Different tribological behavior of MoS<sub>2</sub> coatings under fretting and pin-on-disk conditions; Surface and Coatings Technology, 163-164, 422, **2003**

## 8 SYMBOLE UND ABKÜRZUNGEN

°	Winkelgrad
°C	Grad Celcius
%	Prozent
µm	Mikrometer
µl	Mikroliter
AAS	Atomabsorptionsspektroskopie
A/D	Analog zu Digital
BET	Brunauer, Emmett, Teller
BSE	Bovine Spongiform Encephalopathia
DAQ	Data Aquisition System
DMS	Dehnmessstreifen
EU B	Stempelnorm Europa = EU 19
EU D	Stempelnorm Europa = EU 1"
g	Gramm
g/h	Gramm pro Stunde
Gl.	Gleichung
HPD	Hauptpressdruck
HPK	Hauptpresskraft
K/min	Kelvin pro Minute
kg/h	Kilogramm pro Stunde
kN	Kilonewton
mA	Milliampere
m/m	Massenprozent

m/min	Meter pro Minute
mg	Milligramm
MHz	Megahertz
Min	Minute
ml	Milliliter
ml/min	Milliliter pro Minute
mm	Millimeter
MPa	Megapascal
ms	Millisekunden
mV	Millivolt
MW	Mittelwert
N	Newton
nm	Nanometer, Wellenlänge bei der Atomabsorptionsspektroskopie
ns	Nanosekunde
REM	Rasterelektronenmikroskop
PKB	Presskammerbeschichtungsanlage
PTFE	Polytetrafluorethylen (Teflon)
SD	Standardabweichung
SD <sub>rel</sub>	relative Standardabweichung
Tabl./h	Tabletten pro Stunde
TS	Tensile Strength
U/min	Umdrehungen pro Minute
V	Volt
V	Volumen
VPD	Vorpressdruck



VPK	Vorpresskraft
W	Watt
WIP	Wash-In-Place